

# Clozapine

Algemeen	
Therapeutische groep	Antipsychotica
Merknaam	Leponex
Bepalingsfrequentie	<ul style="list-style-type: none"><li>• Drie keer per week: maandag, woensdag en vrijdag</li><li>• CITO en buiten openingstijden: alleen na overleg tussen arts en apotheker</li></ul>
CTG-code	072884
Analysemethode	LC-MS/MS
Opmerking	

Aanvraag specificaties	
Materiaal	Plasma (EDTA-buis, Labcode: BVEAJ)
Minimum hoeveelheid	1 ml
Afname tijd	08.00 uur ( <b>dalspiegel</b> , vlak voor de volgende gift)
Bewaring: 4°C	Verzending: kamertemp.

Referentiewaarden (microgram/L)	Therapeutisch	Toxisch
Clozapine standaard*	350 -600*	> 1000
Clozapine therapie resistenten (uitzondering) *	- 800*	
Desmethylclozapine	gemiddelde ratio clozapine/desmethylclozapine ≈ 1.5	
* parameter voor primaire therapie beoordeling, - CYP1A2 bepaling: aan te vragen via AKL		

Achtergrond informatie
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dosering op geleide van effect. Uit onderzoek onder 26.796 patiënten (dit zijn klinisch stabiele patiënten ingesteld op clozapine) bleek dat 41% bloedspiegels had &lt; 350 µg/L, 29% 350-600 µg/L en 20% &gt; 600-1000 µg/L. Wanneer voldoende effect bereikt wordt bij een concentratie kleiner dan 350 µg/L wordt de dosis niet verder verhoogd.</li><li>• Bepaling wordt geadviseerd in de volgende situaties:<ul style="list-style-type: none"><li>- Als beoogde effect uitblijft,</li><li>- Bij koorts, spiegel kan tot 3 tot 10 maal stijgen,<ul style="list-style-type: none"><li>- Informatie over therapietrouw,</li></ul></li><li>- Bij onacceptabele/toenemende bijwerkingen,</li><li>- Bij ernstige infectie,</li><li>- Bij verminderde leverfunctie,</li><li>- Starten/stoppen met roken (starten = inductie CYP1A2),</li><li>- Bij geneesmiddelinteracties (m.n. CYP1A2 remmers),</li><li>- Farmacogenetica (CYP1A2-polymorfismen);</li></ul></li></ul>

# Clozapine

- CYP1A2\*1C en CYP1A2\*1C/\*1C-heterozygoot: de plasmaconcentratie kan verhoogd zijn, doseer op geleide plasmaconcentratie,
- Extensive, intermediate en poor metabolizers: geen invloed op de plasmaconcentratie.
- Clozapine wordt voornamelijk door CYP1A2 omgezet in de actieve metaboliet N-desmethylclozapine (norclozapine). Verder wordt clozapine in beperkte mate door CYP3A4 en mogelijk door CYP2C19 en CYP2C9 gemetaboliseerd.
- Het effect van desmethylclozapine wordt niet meegenomen bij de interpretatie van de spiegels. De verhouding tussen de clozapine en desmethylclozapine concentratie zegt iets over het farmacokinetisch profiel. De gemiddelde ratio clozapine/desmethylclozapine is  $\approx 1.5$ . Oorzaken voor een ratio  $< 0.5$  kunnen zijn slechte clozapine inname in de laatste 24 uur of te late bloedafname. Oorzaken voor een ratio  $>3$  kunnen zijn te vroege bloedafname (absorptie nog niet volledig) of metabolisme remming door interactie (bijv. fluvoxamine) en/of slechte leverfunctie.
- Steady-state wordt bereikt na 6 - 10 dagen.
- 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  $< 350$  microg/L wordt de dosis niet verder verhoogd.
- In vrouwen worden bij gelijke dosering hogere plasmaspiegels gemeten dan in mannen.
- Concentratie van clozapine wordt verhoogd door cafeïne-inname en verlaagd met bijna 50% na een 5-daagse cafeïnevrije periode.

## Bronnen

- TDM-richtlijn clozapine Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (<http://tdm-monografie.org/>)
- AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44: 195-235
- Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. *Acta Pharm.* 64 (2014) 387-401