

Algemeen	
Therapeutische groep:	Antipsychotica
Merknaam:	Leponex
Bepalingsfrequentie:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drie keer per week: maandag, woensdag en vrijdag <i>Monster dient op dag van bepaling uiterlijk om 07:30 uur gearriveerd te zijn bij het Algemeen Klinisch Laboratorium.</i></li> <li>CITO en buiten openingstijden: alleen na overleg tussen arts en apotheker</li> </ul>
Doorlooptijd rapportage:	Uitslagen zijn bekend op einde dag van analyse
CTG-code:	072884
Analysemethode:	LC-MS/MS
Kwaliteitssysteem:	ISO 15189 (M329), KF.TDM.02
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 <sup>o</sup> C	Verzending: kamertemp.
Aanvraagformulier:	<a href="https://ziekenhuisapotheek.catharinaziekenhuis.nl/aanvraagformulieren/">https://ziekenhuisapotheek.catharinaziekenhuis.nl/aanvraagformulieren/</a>

Referentiewaarden (microgram/L)	Therapeutisch	Toxisch
Clozapine standaard*:	350 -700*	> 1000 Levensbedreigende concentraties zijn beschreven vanaf 1200 ug/L
Clozapine therapie resistenten (uitzondering) *	- 800*	idem
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>In de praktijk wordt de dosering van clozapine opgebouwd op basis van klinisch beeld, begeleid met het meten van serumconcentraties. Een groot percentage van klinisch stabiel ingestelde patiënten heeft een bloedspiegel &lt; 350 µg/L. Wanneer voldoende effect bereikt wordt bij een concentratie &lt; 350 microg/L hoeft de dosis derhalve niet verder te worden 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</li> </ul> </li> </ul>

- Informatie over therapietrouw
- Bij onacceptabele/toenemende bijwerkingen
- Bij ernstige infectie
- Bij verminderde leverfunctie
- Starten/stoppen met roken (starten = inductie CYP1A2)
- Bij geneesmiddelinteracties (m.n. CYP1A2 remmers)
- Farmacogenetica (CYP1A2-polymorfismen)
  - o CYP1A2\*1C en CYP1A2\*1C/\*1C-heterozygoot: de plasmaconcentratie kan verhoogd zijn, doseer op geleide plasmaconcentratie,
  - o 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 vrouwen worden bij gelijke dosering hogere plasmaspiegels gemeten dan in mannen.
- Concentratie van clozapine wordt verhoogd door coffeïne-inname en verlaagd met bijna 50% na een 5-daagse cafeïnevrije periode.

## Bronnen

- TDM-richtlijn clozapine Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (<http://tdm-monografie.org/>)
- <https://toxicologie.org/clozapine/>
- 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

## Versiebeheer

Versie 01	Nov 2021	1 <sup>e</sup> versie monografie opgesteld in ISO 15189 format
Versie 02	Feb 2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicologische referentiewaarden geupdate</li> <li>• Update monografie n.a.v. ISO 15189 accreditatie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Doorlooptijd rapportage opgenomen</li> <li>o Verwijzing naar Kwaliteitssysteem ISO 15189 (M329), KF.TDM.02</li> <li>o opgenomen</li> <li>o Hyperlink naar Aanvraagformulier TDM en Toxicologisch onderzoek toegevoegd</li> <li>o Kop Versiebeheer opgenomen</li> </ul> </li> </ul>