


Clozapine het antipsychoticum van de toekomst

Doel: Optimaliseren
van het gebruik van
antipsychotica in de
psychiatrische praktijk,
in het bijzonder clozapine
en therapieresistente psychose

Bestuur: J. Bogers, S. Bond-Veerman,
D. Cohen, D. van Dijk, P.F.J. Schulte,
psychiaters; A. Jongkind, verpleegkun-
dig specialist; B. Bakker, internist



Clozapine het antipsychoticum van de toekomst

Nieuw:
Protocol
Folder voor laaggeletterden
Animatiefilmpje

Wordt lid! Dank u wel

Disclosure belangen sprekers

Spreker	Sponsoring	Honorarium	Aandeelhouder	Andere relatie, nl:
Drs. Yvonne van der Zalm	-	-	-	-
Dr. Raphael Schulte	-	-	-	Bestuurslid clozapinepluswerkgroep
Drs. Jan Bogers	-	Pfizer: unrestricted grant; project dose-reduction vs ziprasidone; een RCT	-	Bestuurslid clozapinepluswerkgroep
Dr. Selene Veerman	-	-	-	PI HAMLETT onderzoek Bestuurslid clozapinepluswerkgroep
Dr. Jurjen Luyx	-	-	-	-





Clozapine en sterfte

Een vergelijking met andere antipsychotica in
een Deense nationale cohortstudie

Yvonne van der Zalm
Rivierduinen

Achtergrond (1)

- Clozapine => somatische bijwerkingen
- Aantal grote studies: **verlaagde sterfte tijdens clozapine-gebruik (1,2)**
- Mogelijke bias:
 - Start clozapine vooral bij **relatief gezonde** patiënten?
 - **Betere somatische zorg** door intensieve monitoring tijdens clozapine-gebruik?
 - **Survivorship-bias** bij sterfte door suïcide

(1) Tiihonen et al., 2009. "11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study)." *Lancet* 374 (9690):620-7.

(2) Hayes et al., 2015. "The effect of clozapine on premature mortality: an assessment of clinical monitoring and other potential confounders." *Schizophr Bull* 41 (3):644-55.

Achtergrond (2)

Studie van Tiihonen et al. (2009, Finland)

- N=66.881
- 11 jaar observatie

- Resultaat: significant verlaagde sterfte (totaal)

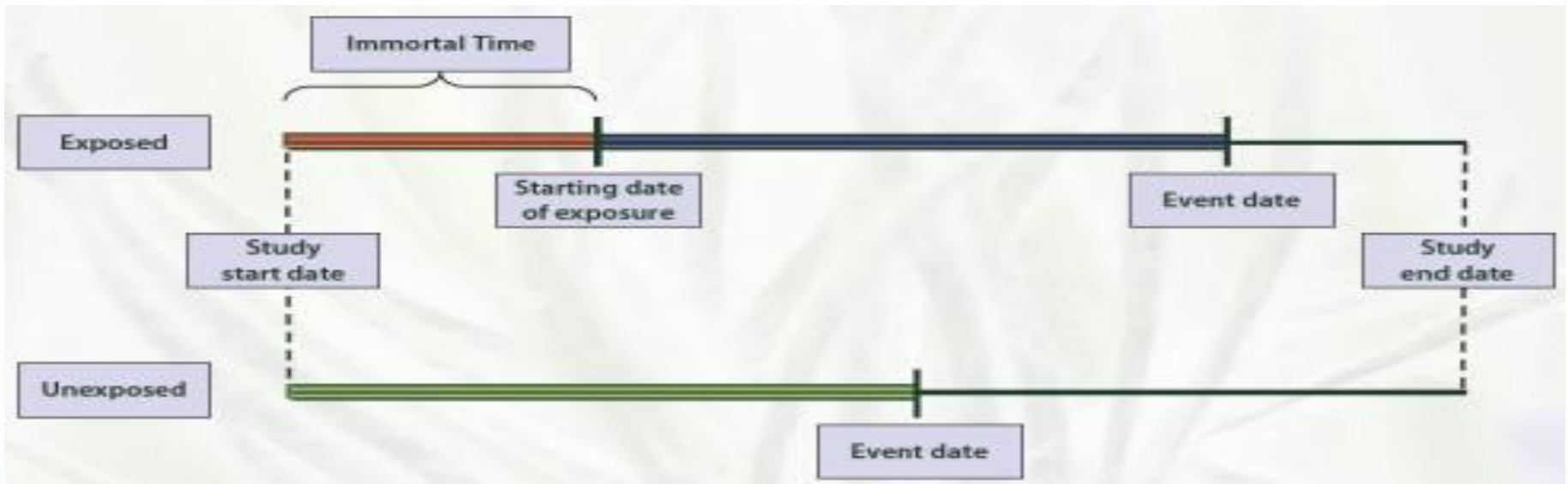
- Bezwaren:
 - **Prevalentiecohort**
 - tijd sinds diagnose onbekend
 - medicatiegebruik voor follow-up onbekend
 - **Exclusie 2/3 van sterfgevallen** (ziekenhuis)
 - Grote **groep polyfarmacie** (inclusief/exclusief clozapine) en categorie onbekend

Achtergrond (3)

Studie van Hayes et al. (2014, UK)

- Incidentie-cohort
 - N=14.754
 - 5 jaar observatie
 - Correctie voor vele confounders en intensiteit van klinische monitoring
-
- Significant verlaagde sterfte, ook bij natuurlijke sterfte
 - Bezwaar: “immortal time bias”

Achtergrond (4)



- tijd tussen diagnose en starten met clozapine
- per definitie geen sterfte in deze periode
- onderschatting van sterfte in 'clozapine groep'

Concerns about bias in studies on clozapine and mortality

Achtergrond (5)

Andere studies vonden geen significant verschil tussen clozapine en andere antipsychotica:

- Taipale et al. in Zweden (2017)
- Crump et al. Zweden (2013)
- Stroup et al. in Verenigde Staten (2015)
- Wimberley et al. in Denemarken (2017)



Doelen (1)

- Het vergelijken van sterfte geassocieerd met het gebruik van clozapine met sterfte geassocieerd met het gebruik van andere antipsychotica
 - Zowel voor huidig gebruik als voor langdurig gebruik

Doelen (2)

- Rekening houdend met:
 - Duur sinds diagnose (**incidentie cohort**)
 - Mogelijke confounding effect van **somatische comorbiditeit** en de behandeling daarvan
 - Sterfgevallen tijdens opname (binnen 2 weken ipv 2 dagen) in ziekenhuis
 - Polyfarmacie met en zonder clozapine

Methode (1)

- Koppeling Deense registers (medicatie, zorg, demografische gegevens)
 - Prevalentie-cohort: iedereen met psychotische stoornis (diagnoses bekend vanaf 1966)
 - Incidentie-cohort: eerste psychotische stoornis
- Observatieperiode van 19,5 jaar (jan 1995 tot juli 2014)

Methode (2)

- Vergelijking sterfte
 - Totaal
 - Suicide
 - Cardiovasculair
- Clozapine vs andere antipsychotica
 - Huidig gebruik
 - Cumulatief gebruik (langst gebruikt)
- Cox regressie, met correctie voor groot aantal factoren (met name somatische comorbiditeit)

Resultaten (1)

	Incidentie-cohort N=22.110	Prevalentiecohort N=50.881
Leeftijd, gemiddeld	35,7 (16,4)	39,7 (16,5)
Geslacht, % man	53,4	55,6
Jaren follow-up, gemiddeld	8,8	11,3
Persoonsjaren	195.461	572.617
Sterfgevallen:		
totaal	3612	13.387
suicide	407	1.050
cardiovasculair	851	3.601

Resultaten (2)

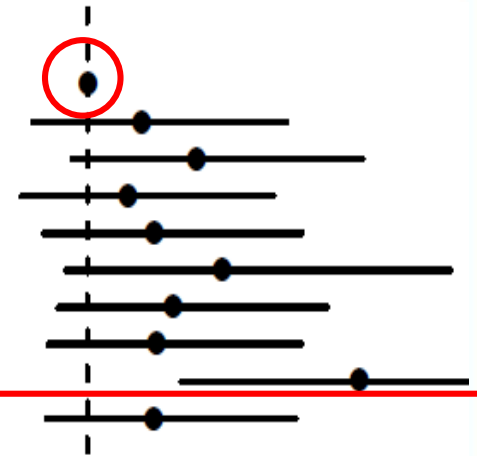
Huidig gebruik, incidentie cohort, algehele sterfte

Antipsychotic (AP)

HR (95% CI)

Incidence adj 2

Clozapine	1.0	ref
Olanzapine	1.1	(0.85-1.55)
Risperidone	1.3	(0.96-1.76)
Other SGAs	1.1	(0.82-1.51)
FGAs	1.2	(0.88-1.59)
Poly incl clozapine	1.4	(0.94-2.00)
Poly excl clozapine	1.2	(0.92-1.66)
No AP	1.2	(0.89-1.59)
Hospital delivered AP	1.7	(1.26-2.43)
Monotherapies combined	1.2	(0.89-1.57)



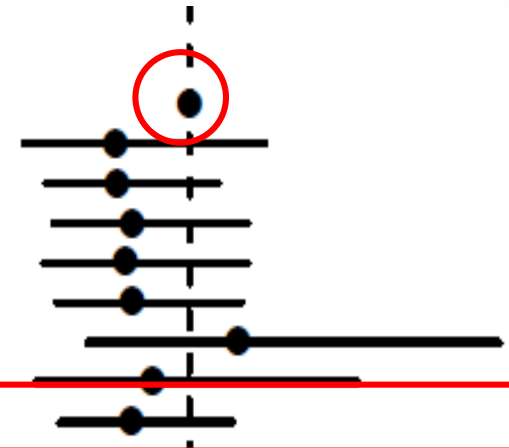
Resultaten (3)

Cumulatief gebruik, totale sterfte, incidentiecohort

Antipsychotic (AP)HR (95% CI)

6-10 yrs use

Clozapine	1.0	ref
Olanzapine	0.8	(0.46-1.25)
Risperidone	0.8	(0.53-1.10)
Other SGAs	0.8	(0.55-1.19)
FGAs	0.8	(0.52-1.19)
Poly incl clozapine	0.8	(0.56-1.17)
Poly excl clozapine	1.2	(0.66-2.02)
Hospital delivered AP	0.9	(0.50-1.55)
Monotherapies combined	0.8	(0.57-1.14)



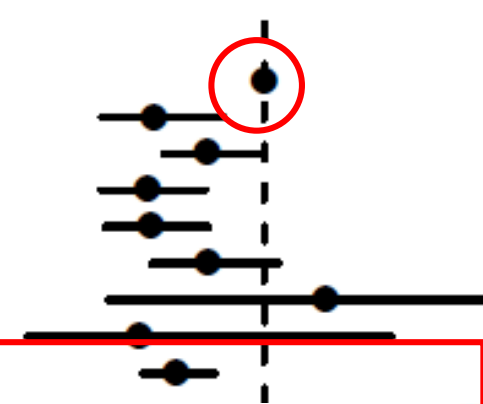
Resultaten (4)

Cumulatief gebruik, totale sterfte, incidentiecohort

Antipsychotic (AP)HR (95% CI)

0-1 yrs use

Clozapine	1.0	ref
Olanzapine	0.7	(0.50-0.87)
Risperidone	0.8	(0.70-0.98)
Other SGAs	0.6	(0.50-0.82)
FGAs	0.7	(0.52-0.83)
Poly incl clozapine	0.8	(0.66-1.04)
Poly excl clozapine	1.2	(0.53-2.67)
Hospital delivered AP	0.6	(0.28-1.39)
Monotherapies combined	0.7	(0.63-0.85)



Conclusie (1)

- **Geen verschil** in sterfte
 - Huidig/cumulatief gebruik
 - ook niet voor cardiovasculaire sterfte.
- Kleine verschillen tussen prevalentiecohort en incidentiecohort
(alleen voor analyse huidig gebruik)
- Corrigeren voor somatische comorbiditeit had nauwelijks effect op de resultaten
(zowel bij huidig als langdurig gebruik)

Conclusie (2)

- Opvallend:
 - Lagere sterfte huidige gebruik van clozapine vs hogere sterfte na episode van gebruik van clozapine
 - Voor sterfte door suïcide is dit effect het meest duidelijk
 - Hoog risico op suïcide na stoppen met clozapine?

Conclusie (3)

- Verschillen tussen deze studie en die van Tiihonen worden maar voor klein deel verklaard door:
 - Gebruik prevalentie cohort i.p.v. incidentie cohort
 - Geen i.p.v. wel correctie voor somatische comorbiditeit
- Mogelijk wel door:
 - Exclusie sterfgevallen in ziekenhuis
 - Verschillen in prevalentie schizofrenie en prescriptiecijfers clozapine

Vragen

y.vanderzalm@rivierduinen.nl





Clozapinebehandeling van eerste psychose bij volwassenen en vroege psychose bij kinderen

Een niet gesponsord
reclamepraatje

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

Clozapine bij eerste en tweede psychose



Table 1. Summary of study characteristics

Study	AP line	Comp. AP	Outcome	Duration (weeks)	Mean CLZ dose (mg/day)	Mean Comp. AP dose (mg/day)	Result	N CLZ	N total
Lieberman et al. (2003) (3)	1 st	CPZ	BPRS	52	300*	400*	#	68	130
Sanz-Fuentenebro et al. (2013) (35)	1 st	RISP	PANSS	52	220.45	5.43	+	9	14
Sahni et al. (2016) (37)	1 st	RISP	PANSS	26	289.28	6.85	+	28	55
Zhang et al. (2016) (31)	1 st	RISP	PANSS	52	Data missing	Data missing	#	84	183
Edwards et al. (2011) (30)	2 nd	THR	CGI	24	364.65	148.55	#	14	25
Total								203	407

AP line, use of CLZ as a first- ('1st') or second-line ('2nd') antipsychotic; Comp. AP, comparator antipsychotic; CPZ, chlorpromazine; RISP, risperidone; THR, thioridazine; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; CGI, Clinical Global Impression; N CLZ, Number of patients on clozapine; N total, Number of patients on CLZ and on Comp; AP, '+' = favoring CLZ; '#' = CLZ equally effective as Comp; AP, *median dose.



Clozapine bij eerste en tweede psychose

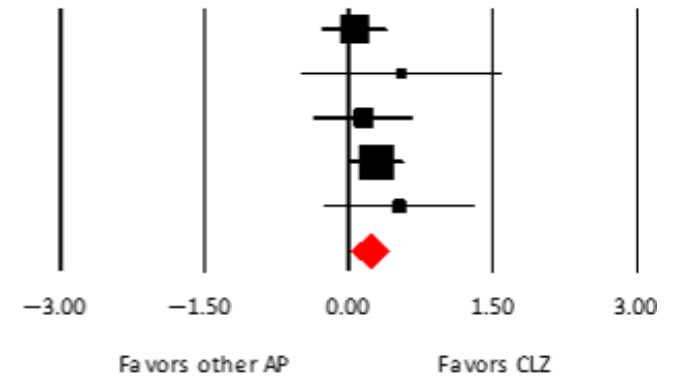
(a)

Study name

Statistics for each study

Hedges's g and 95% CI

	Hedges's g	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	P-Value
Lieberman et al. (2003)	0.058	0.175	0.030	-0.284	0.400	0.333	0.740
Sanz-Fuentenebro et al. (2013)	0.546	0.532	0.283	-0.497	1.590	1.027	0.305
Sahni et al. (2016)	0.155	0.266	0.071	-0.367	0.677	0.582	0.560
Zhang et al. (2016)	0.289	0.148	0.022	-0.002	0.580	1.947	0.052
Edwards et al (2011)	0.529	0.397	0.157	-0.249	1.306	1.333	0.183
	0.220	0.099	0.010	0.026	0.414	2.225	0.026



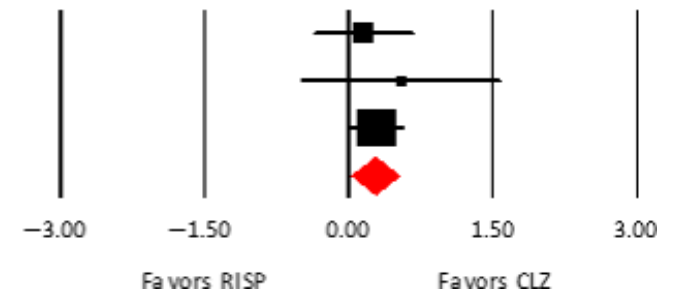
(b)

Study name

Statistics for each study

Hedges's g and 95% CI

	Hedges's g	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	P-Value
Sahni et al. (2016)	0.155	0.266	0.071	-0.367	0.677	0.582	0.560
Sanz-Fuentenebro et al. (2013)	0.546	0.532	0.283	-0.497	1.590	1.027	0.305
Zhang et al. (2016)	0.289	0.148	0.022	-0.002	0.580	1.947	0.052
	0.274	0.126	0.016	0.027	0.521	2.171	0.030



Okhuijsen-Pfeifer et al. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, Acta Psychiatrica Scandinavica, 138(4): 281-288

Behandelingsnaïeve eerste episode schizofrenie: 12 wkn



- Beijing Hospital, 1995-1999
- 171 eerste episode patiënten met schizofrenie of schizofreniforme stoornis
- 164 gerandomiseerd
- Clozapine (400mg) + placebo vs. chloorpromazine (600mg) + benztropine
- Na 12 weken: 11% vs 10% uitval (NS)
- Tijd tot remissie voor de helft van de patiënten: 8 vs 12 weken ($p=0,02$)

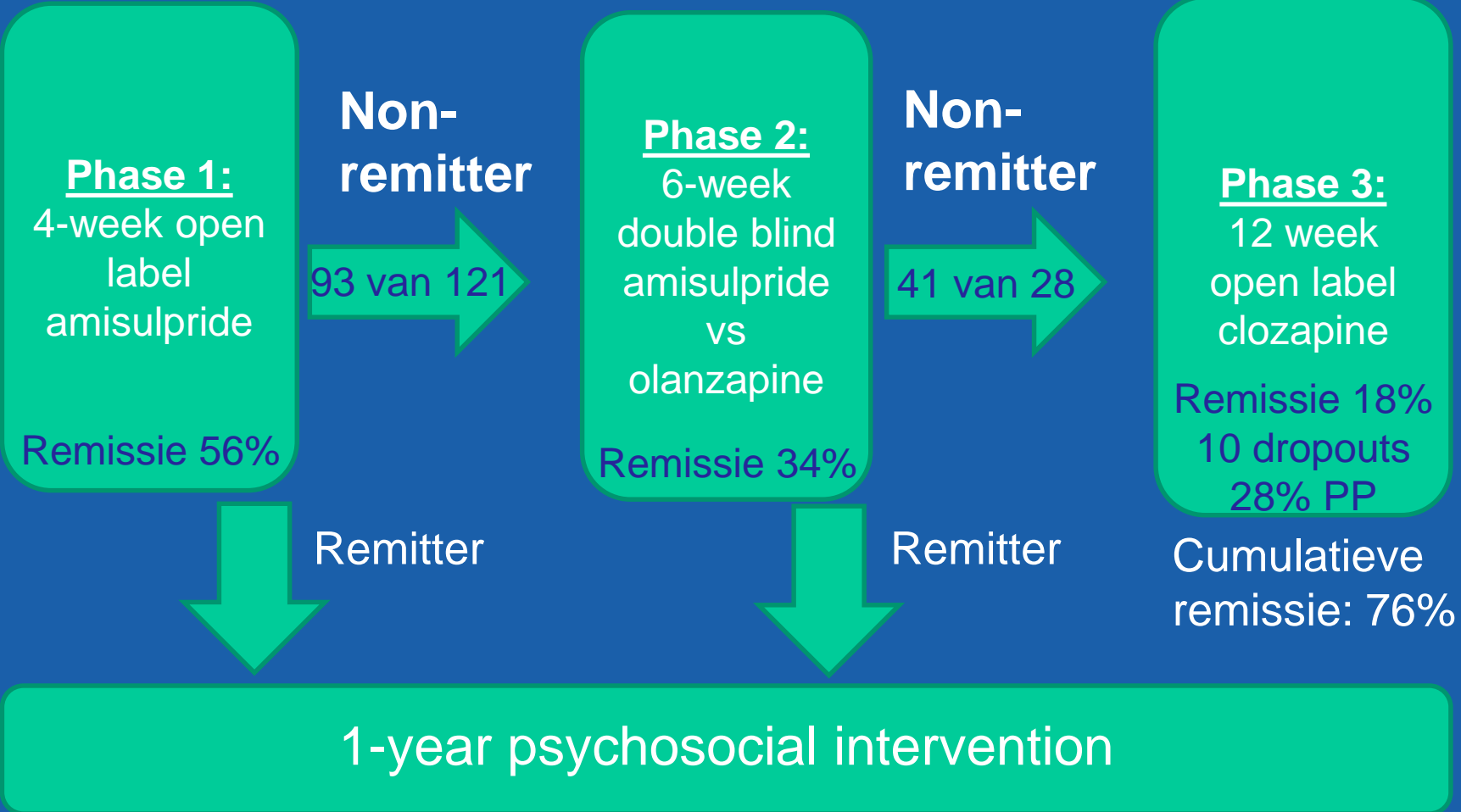
Behandelingsnaïeve eerste episode schizofrenie: 52 wkn



- Clozapine (300mg) + placebo vs. chloorpromazine (400mg) + benztropine
- Bij 52 weken: 15% vs 22,5% uitval (NS)
- Remissie: 81% vs 79% (NS)
- Clozapine patiënten significant groter deel van de tijd in remissie dan chloorpromazine patiënten

- Bijwerkingen:
 - clozapine: depressie, transpireren
 - chloorpromazine: akathisie en EPS

Study design – treatment algorithm: n=446



Respons bij eerste psychose



- 244 patiënten met eerste psychotische episode bij schizofrenie
- Ris of ola in 3 doseringen steeds 4 weken
- Respons CGI-I 1/2 of BPRS denkstoornissen ≤ 6
- 1^e trial: 75% (ola 82% vs. ris 66%, $p=0,005$)
- 2^e trial: 17% (ola 26% vs. ris 4%, $p=0,04$)
- Clozapine: 75% (21/28; gem. dosis 385mg/d)

Early onset schizophrenia spectrum disorder I



- 21 kinderen (gem. 14 jaar) met therapieresistente schizofrenie
- clozapine (176mg) + placebo vs haloperidol (16mg) + benztropine
- 6 weken
- Cloz > hal: BPRS, SAPS, SANS
- CGI-I: cloz 2,0 vs hal 3,3 (p=0,03)
- Clozapine: neutropenie en convulsies

Early onset schizophrenia spectrum disorder II



- 25 kinderen (gem. 12 jaar) met therapieresistente schizofrenie
- clozapine (327mg) vs olanzapine (19mg)
- 8 weken en 2 jaar follow-up
- Cloz \geq ola: BPRS, SAPS
- Cloz $>$ ola: SANS, CGI-S
- Follow-up: 10 pat olanzapine \rightarrow 8 clozapine:
significante verbetering op SAPS

Early onset schizophrenia spectrum disorder III



- 39 kinderen (gem. 15 jaar) met therapieresistente schizofrenie
- Clozapine (327mg) > olanzapine (30mg)
- Respons: 66 vs 33%
- Positieve en negatieve symptomen
- Beide groepen veel gewichtstoename en metabole afwijkingen

De bijzondere plaats van
clozapine-
het laatste
redmiddel



Gun je patiënt een
proefbehandeling

Psychose relapse na dosisreductie van antipsychotica bij patiënten met chronische schizofrenie: who's at risk? systematische review en meta-analyse

Jan Bogers

Opleider en MBZ KIZ GGZ Rivierduinen

i.s.m. George Hambarian (GGZ Rivierduinen) Maykel Michiels (GGZ RD) Jentien Vermeulen (UMCA) Lieuwe de Haan



(UMCA)



“And now for something completely different”: dosis-reductie

Effectiviteit AP:

- Optimaal doseren tegen positieve symptomen
- Max 5 mg haloperidolequivalent/dag

Functioneel herstel ondersteunen:

- Zo laag mogelijk doseren, of stoppen
- Voorkomen bijwerkingen, cognitief verval, afname motivatie/drive
- Discussie over het nut van antipsychotica op lange termijn (Correll e.a. 2018)

Maar:

dokters terughoudend in dosisverlaging,

zeker bij kwetsbare of instabiele patiënten,

....bang voor relapse



Doseer zo laag mogelijk

Wat is het risico op **RELAPSE** en *who's at risk?* Een meta-analyse

- Volgens PRISMA statement
- Registratie in PROSPERO dbase CRD42017058296
- Analyse in Comprehensive Meta-Analysis CMA 3.0 – random effects

- Search: met [Mesh]termen schizophrenia – chronic – antipsychotic medication – dose reduction + referentielijsten; vanaf 1950 t/m dec 2017

- Analyse van cohorten
- Outcome: Event Rates (ER) per person-years
- Getracht heterogeniteit te verminderen
- Stratificatie naar:(diverse variabelen)



Stratificatie naar.....

Patiënt-kenmerken:

Sekse

Leeftijd

Ziekte duur

Setting (ambulant-klinisch)

Studie-kenmerken:

Blindering

Startdosis

Einddosis

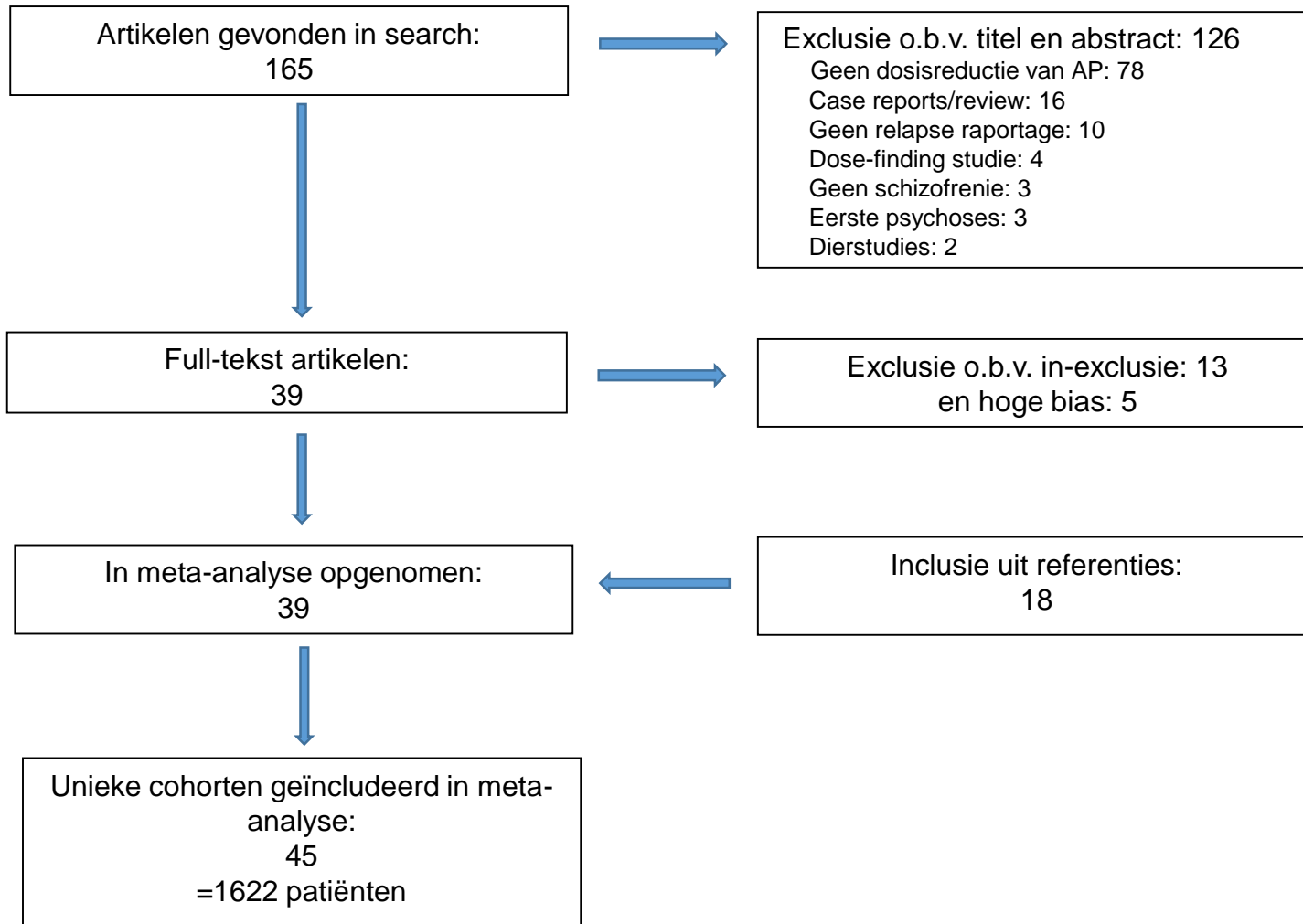
Dosis-reductie in %

Dosis-reductie in mg

Dosis-reductie periode (afbouw of abrupt)

Publicatiejaar

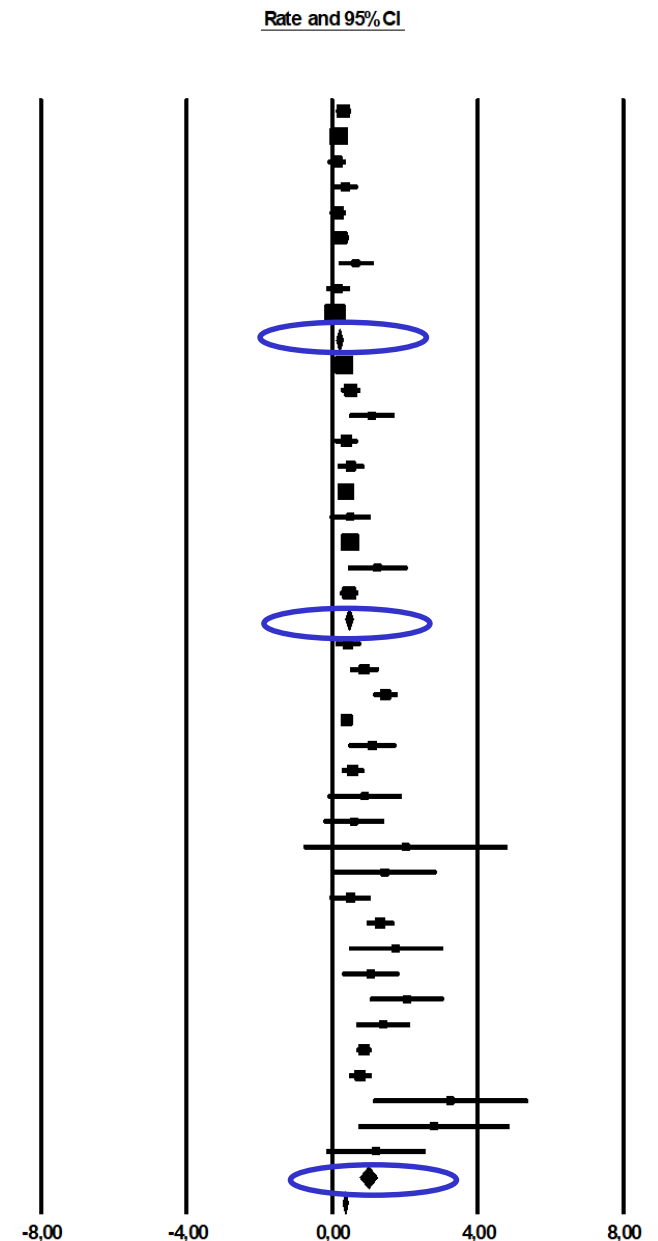
flow chart



<i>variabele</i>	N	Strata					I²	sign
coh	Event Rates (Confidence Interval)					Strata resp.		
<i>Leeftijd</i>	38	<45j		>45j			78-82	P<0.0001
		0.58 (0.43-0.65)		0.50 (0.34-0.66)				
<i>Ziekte</i> <i>duur</i>	23	<20j		>20j			77-83	P<0.0001
		0.52 (0.35-0.68)		0.40 (0.22-0.57)				
<i>Setting</i>	43	Inpatients		Outpatients			54-86	P<0.0001
		0.69 (0.53-0.84)		0.41 (0.31-0.51)				
<i>DR-periode</i> <i>(afbouw)</i>	34	Gradual		Abrupt			72-77	P<0.0001
		0.47 (0.33-0.56)		0.87 (0.65-1.09)				
<i>DR %</i>	38	<50%	>50%,<100%		100%		75-65-78	P<0.0001
		0.33 (0.19-0.47)	0.37 (0.24-0.50)		0.98 (0.76-1.21)			
<i>Afbouw en</i> <i>stop of</i> <i>rest</i>	42	Abrupt stop	Gradual stop		Gradual rest		71-55-70	P<0.0001
		1.04 (0.79-1.30)	0.78 (0.43-1.14)		0.35 (0.26-0.44)			
<i>Eind dosis</i>	40	>6mg/dag	<6mg,>0mg/dag		0mg =stop		19-32-78	P<0.0001
		0.19 (0.11-0.27)	0.45 (0.36-0.55)		0.98 (0.76-1,21)			
<i>Follow-up</i>	45	<26 weeks			>26 weeks		90-63	P<0.0001
		0.96 (0.64-1.3)			0.42 (0.35-0.50)			
<i>Publicatie</i> <i>jaar</i>	45	<1970	70-80	80-90	90-00	>2000	42 tot 69	P<0.0001
		0.88 (0.67-1.10)	0.86 (0.47-1.30)	0.50 (0.37-0.62)	0.36 (0.91-0.53)	0.26 (0.14-0.38)		

Een illustratie: einddosis: >6mg ; <6mg ; 0mg

Group by end dose categorical	Study name	Statistics for each study						
		Rate	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Above 6mg	Faraone	0,310	0,103	0,011	0,108	0,513	3,000	0,003
Above 6mg	Heresco-Levy 10mg/4k Fluph deca	0,182	0,064	0,004	0,056	0,308	2,828	0,005
Above 6mg	Hirschowitz	0,125	0,125	0,016	-0,120	0,370	1,000	0,317
Above 6mg	Inderbitzin	0,373	0,167	0,028	0,046	0,699	2,236	0,025
Above 6mg	Libermann	0,154	0,109	0,012	-0,059	0,367	1,414	0,157
Above 6mg	Suzuki	0,244	0,109	0,012	0,030	0,458	2,236	0,025
Above 6mg	Suzuki2	0,648	0,245	0,060	0,168	1,128	2,646	0,008
Above 6mg	Volovka	0,167	0,167	0,028	-0,161	0,495	1,000	0,317
Above 6mg	Yamanouchi	0,077	0,045	0,002	-0,010	0,165	1,732	0,083
Above 6mg		0,189	0,041	0,002	0,108	0,271	4,569	0,000
Under 6mg	Bogers	0,333	0,083	0,007	0,170	0,497	4,000	0,000
Under 6mg	Caffey 2	0,511	0,137	0,019	0,243	0,779	3,742	0,000
Under 6mg	Dale	1,091	0,315	0,099	0,474	1,708	3,464	0,001
Under 6mg	Graff-Guero	0,387	0,158	0,025	0,077	0,697	2,449	0,014
Under 6mg	Harris	0,513	0,182	0,033	0,158	0,869	2,828	0,005
Under 6mg	Heresco-Levy 35mg/4w Fluphdeca	0,368	0,098	0,010	0,175	0,561	3,742	0,000
Under 6mg	Hirschowitz 2	0,500	0,289	0,083	-0,066	1,066	1,732	0,083
Under 6mg	Kane Study 3	0,492	0,088	0,008	0,319	0,665	5,568	0,000
Under 6mg	Lonowski	1,248	0,416	0,173	0,433	2,064	3,000	0,003
Under 6mg	Marder	0,464	0,129	0,017	0,212	0,717	3,606	0,000
Under 6mg		0,454	0,049	0,002	0,358	0,550	9,278	0,000
Zero mg	Andrews	0,437	0,178	0,032	0,087	0,787	2,449	0,014
Zero mg	Brown	0,882	0,202	0,041	0,485	1,279	4,359	0,000
Zero mg	Caffey 1	1,463	0,167	0,028	1,136	1,790	8,775	0,000
Zero mg	Capstick	0,402	0,059	0,003	0,287	0,517	6,856	0,000
Zero mg	Diamond	1,100	0,332	0,110	0,450	1,750	3,317	0,001
Zero mg	freeman	0,565	0,157	0,025	0,258	0,872	3,606	0,000
Zero mg	Garfield 1	0,896	0,517	0,267	-0,118	1,909	1,732	0,083
Zero mg	Garfield 2	0,597	0,422	0,178	-0,230	1,424	1,414	0,157
Zero mg	Goldman	2,020	1,428	2,041	-0,780	4,820	1,414	0,157
Zero mg	Harvey	1,444	0,722	0,521	0,029	2,859	2,000	0,046
Zero mg	Hughes	0,500	0,289	0,083	-0,066	1,066	1,732	0,083
Zero mg	Judah	1,321	0,193	0,037	0,943	1,698	6,856	0,000
Zero mg	Kane Study 2	1,750	0,661	0,438	0,454	3,046	2,646	0,008
Zero mg	Levine Depot	1,056	0,399	0,159	0,274	1,838	2,646	0,008
Zero mg	Levine Oral	2,054	0,513	0,264	1,048	3,060	4,000	0,000
Zero mg	Morton	1,400	0,374	0,140	0,667	2,133	3,742	0,000
Zero mg	Prien	0,876	0,103	0,011	0,674	1,079	8,485	0,000
Zero mg	Rassidakis	0,772	0,154	0,024	0,470	1,075	5,000	0,000
Zero mg	Sanpath	3,249	1,083	1,173	1,126	5,372	3,000	0,003
Zero mg	Whittaker 1	2,800	1,058	1,120	0,726	4,874	2,646	0,008
Zero mg	Whittaker 2	1,200	0,693	0,480	-0,158	2,558	1,732	0,083
Zero mg		0,984	0,115	0,013	0,759	1,208	8,582	0,000
Overall		0,348	0,030	0,001	0,288	0,408	11,424	0,000



Een illustratie: abrupt naar 0 ; geleidelijk naar 0 ; geleidelijk naar restdosis

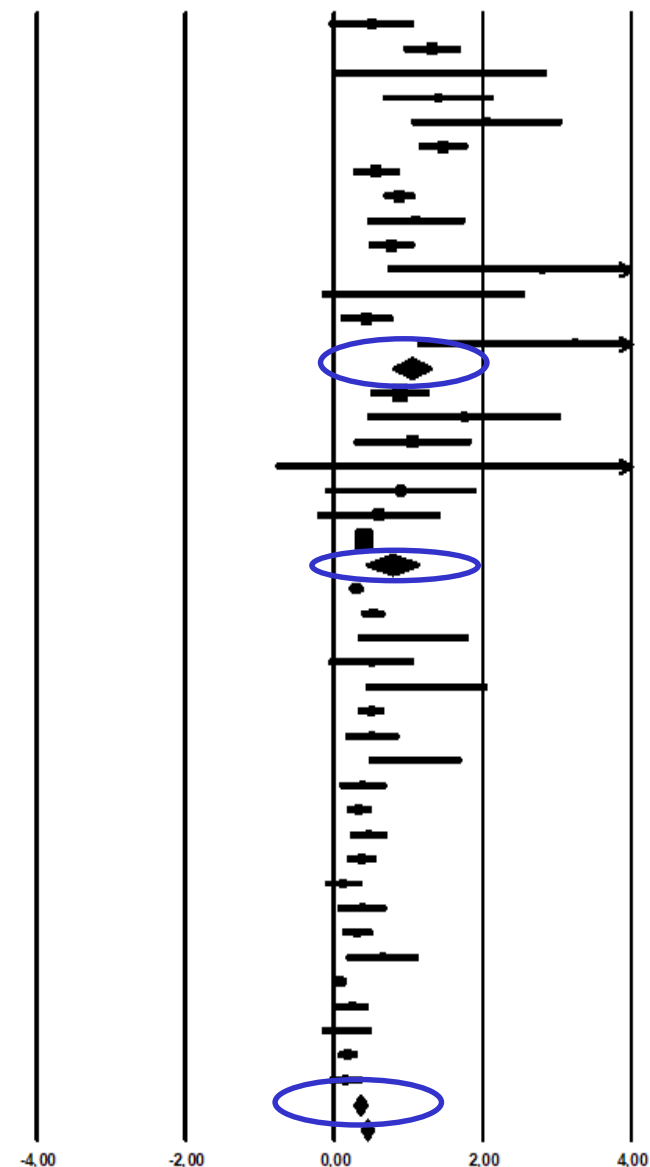
Group by
Abrupt or Gradual with enddose

Study name

Statistics for each study

Rate and 95% CI

	Study name	Rate	Standard error	Lower		Upper limit	Z-Value	p-Value
				Variance	limit			
A.Abrupt 0mg	Hughes	0,500	0,289	0,083	-0,066	1,066	1,732	0,083
A.Abrupt 0mg	Judah	1,321	0,193	0,037	0,943	1,898	6,666	0,000
A.Abrupt 0mg	Harvey	1,444	0,722	0,521	0,029	2,859	2,000	0,046
A.Abrupt 0mg	Morton	1,400	0,374	0,140	0,867	2,133	3,742	0,000
A.Abrupt 0mg	Levine Oral	2,054	0,513	0,284	1,048	3,060	4,000	0,000
A.Abrupt 0mg	Ca'fley1	1,463	0,167	0,028	1,136	1,790	8,775	0,000
A.Abrupt 0mg	freeman	0,565	0,157	0,025	0,258	0,872	3,606	0,000
A.Abrupt 0mg	Prien	0,876	0,103	0,011	0,674	1,079	8,485	0,000
A.Abrupt 0mg	Diamond	1,100	0,332	0,110	0,450	1,750	3,317	0,001
A.Abrupt 0mg	Rassidakis	0,772	0,154	0,024	0,470	1,075	5,000	0,000
A.Abrupt 0mg	Whittaker 1	2,800	1,058	1,120	0,726	4,874	2,646	0,008
A.Abrupt 0mg	Whittaker 2	1,200	0,693	0,490	-0,158	2,558	1,732	0,083
A.Abrupt 0mg	Andrews	0,437	0,178	0,032	0,087	0,787	2,446	0,014
A.Abrupt 0mg	Sampath	3,249	1,083	1,173	1,126	5,372	3,000	0,003
A.Abrupt 0mg		1,043	0,130	0,017	0,789	1,298	8,030	0,000
B.Gradual 0mg	Brown	0,882	0,202	0,041	0,485	1,279	4,359	0,000
B.Gradual 0mg	Kane Study2	1,750	0,661	0,438	0,454	3,046	2,646	0,008
B.Gradual 0mg	Levine Depot	1,056	0,399	0,159	0,274	1,838	2,646	0,008
B.Gradual 0mg	Goldman	2,020	1,428	2,041	-0,780	4,820	1,414	0,157
B.Gradual 0mg	Garfield 1	0,896	0,517	0,267	-0,118	1,909	1,732	0,083
B.Gradual 0mg	Garfield 2	0,567	0,422	0,178	-0,230	1,424	1,414	0,157
B.Gradual 0mg	Capstick	0,402	0,059	0,003	0,287	0,517	6,666	0,000
B.Gradual 0mg		0,781	0,181	0,033	0,425	1,136	4,304	0,000
C.Gradual Reduct ion	Tsurata	0,297	0,045	0,002	0,209	0,385	6,633	0,000
C.Gradual Reduct ion	Johnson	0,527	0,076	0,006	0,378	0,676	6,928	0,000
C.Gradual Reduct ion	Kurucz	1,067	0,377	0,142	0,328	1,806	2,828	0,005
C.Gradual Reduct ion	Hirsoovits 2	0,500	0,289	0,083	-0,066	1,066	1,732	0,083
C.Gradual Reduct ion	Lonovski	1,248	0,416	0,173	0,433	2,064	3,000	0,003
C.Gradual Reduct ion	Kane Study3	0,492	0,088	0,006	0,319	0,666	5,566	0,000
C.Gradual Reduct ion	Harris	0,513	0,182	0,033	0,196	0,869	2,828	0,005
C.Gradual Reduct ion	Dalle	1,091	0,315	0,099	0,474	1,708	3,464	0,001
C.Gradual Reduct ion	Graf-Guero	0,387	0,158	0,025	0,077	0,897	2,446	0,014
C.Gradual Reduct ion	Bogers	0,333	0,083	0,007	0,170	0,497	4,000	0,000
C.Gradual Reduct ion	Marder	0,494	0,129	0,017	0,212	0,717	3,606	0,000
C.Gradual Reduct ion	Heresco-Levy35mg/4w Fluphdeca	0,368	0,098	0,010	0,175	0,561	3,742	0,000
C.Gradual Reduct ion	Hirschowitz	0,125	0,125	0,016	-0,120	0,370	1,000	0,317
C.Gradual Reduct ion	Inderbitzin	0,373	0,167	0,028	0,046	0,699	2,236	0,025
C.Gradual Reduct ion	Faraoone	0,310	0,103	0,011	0,108	0,513	3,000	0,003
C.Gradual Reduct ion	Suzuki2	0,648	0,245	0,060	0,168	1,128	2,646	0,008
C.Gradual Reduct ion	Yamanouchi	0,077	0,045	0,002	-0,010	0,165	1,732	0,083
C.Gradual Reduct ion	Suzuki	0,244	0,109	0,012	0,030	0,458	2,236	0,025
C.Gradual Reduct ion	Volovka	0,167	0,167	0,028	-0,161	0,495	1,000	0,317
C.Gradual Reduct ion	Heresco-Levy10mg/4kFluph deca	0,182	0,064	0,004	0,066	0,308	2,828	0,005
C.Gradual Reduct ion	Liebermann	0,154	0,109	0,012	-0,059	0,367	1,414	0,157
C.Gradual Reduct ion		0,349	0,044	0,002	0,261	0,436	7,840	0,000
Overall		0,440	0,041	0,002	0,359	0,520	10,731	0,000



Who's (most) at risk

klinische patiënten,
wat jonger (relatief),
met een kortere ziekteduur,
vooral in het eerste half jaar na DR

en vooral zij die:

zonder af te bouwen reduceren (abrupt),
geheel stoppen,
en/of minder dan 5 á 6 mg gaan gebruiken
(startdosis blijkt niet zeer relevant)



THNX

George Hambarian

Maykel Michiels

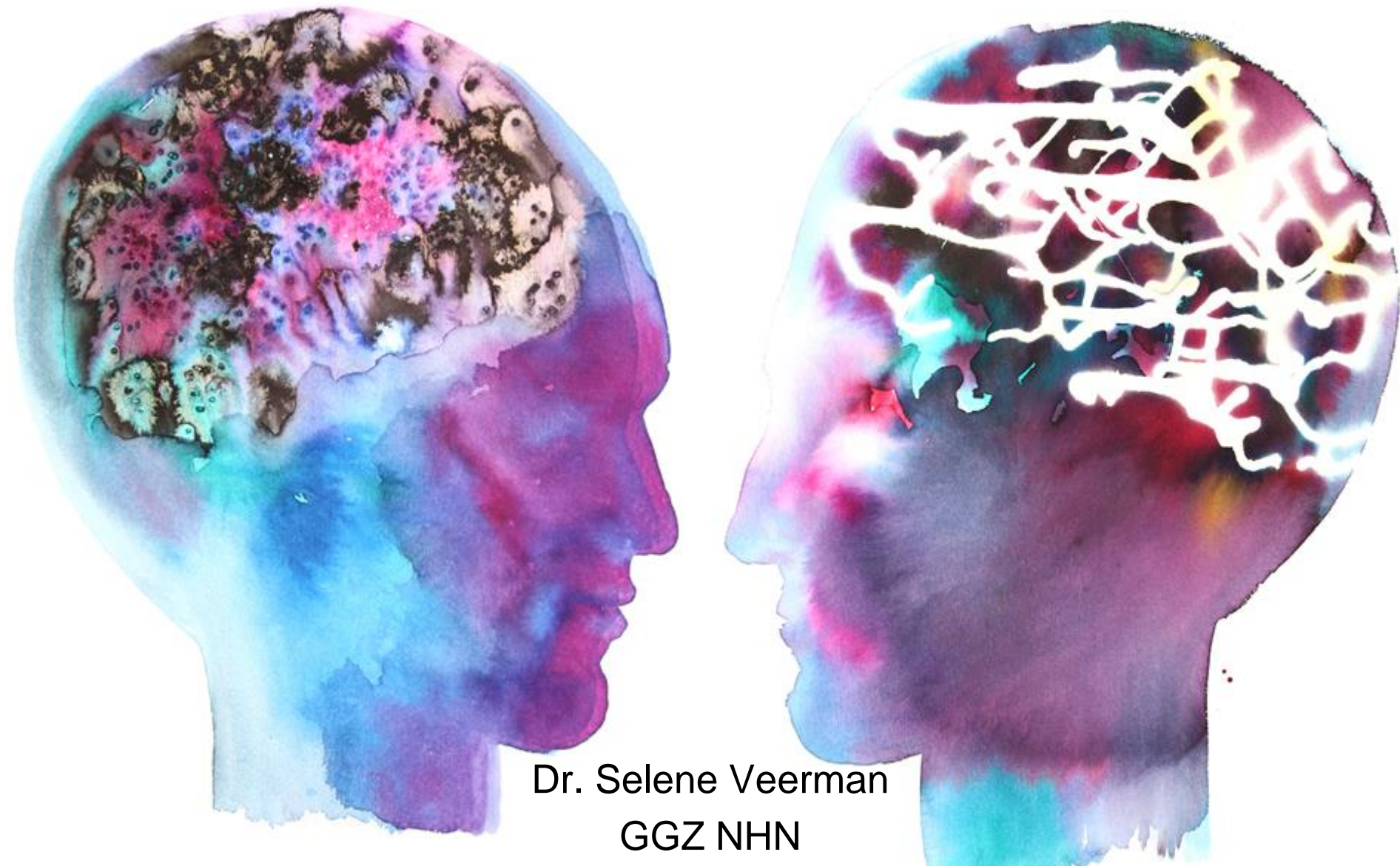
Jentien Vermeulen

Prof Dr Lieuwe de Haan



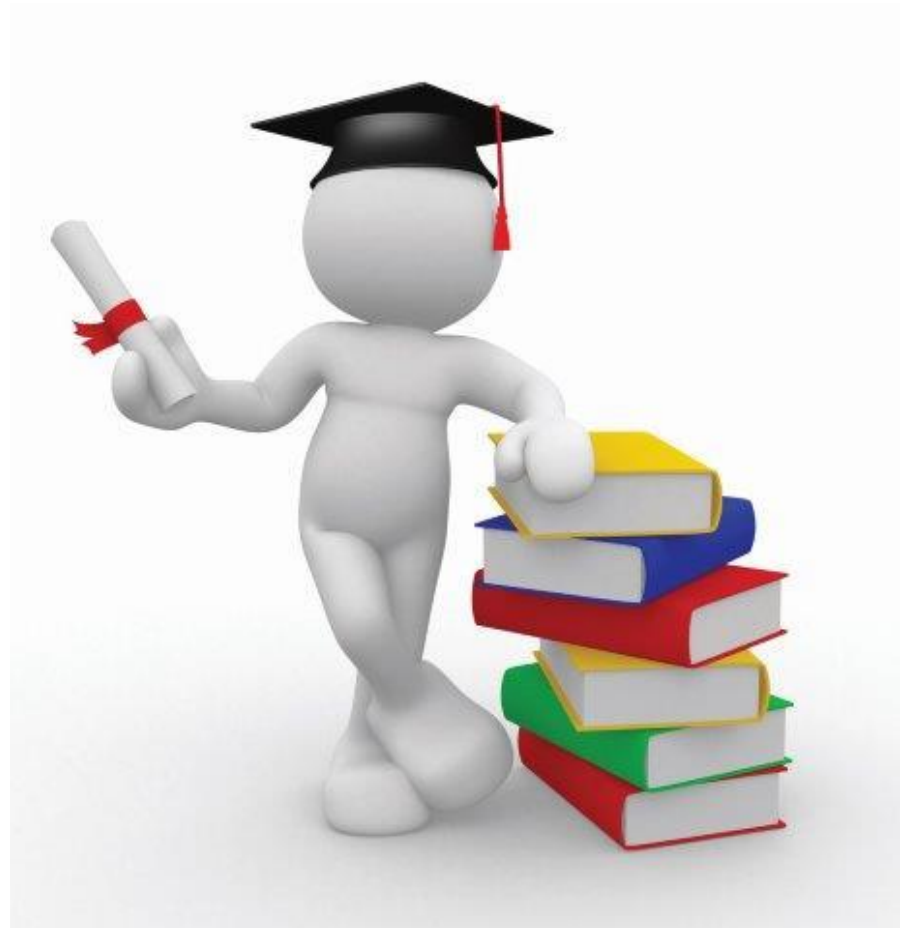
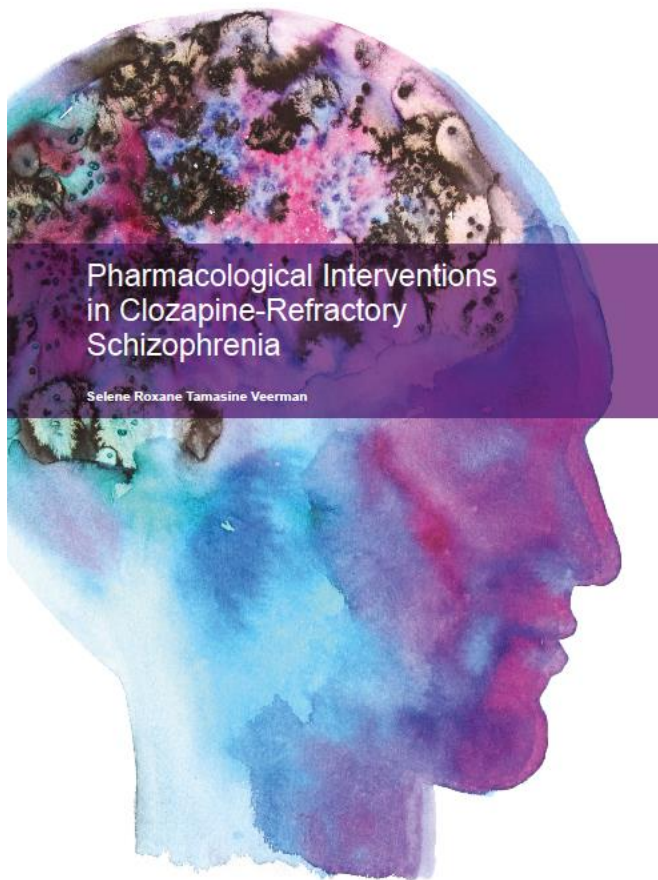
j.bogers@rivierduinen.nl

Stappenplan bij falende behandeling met clozapine



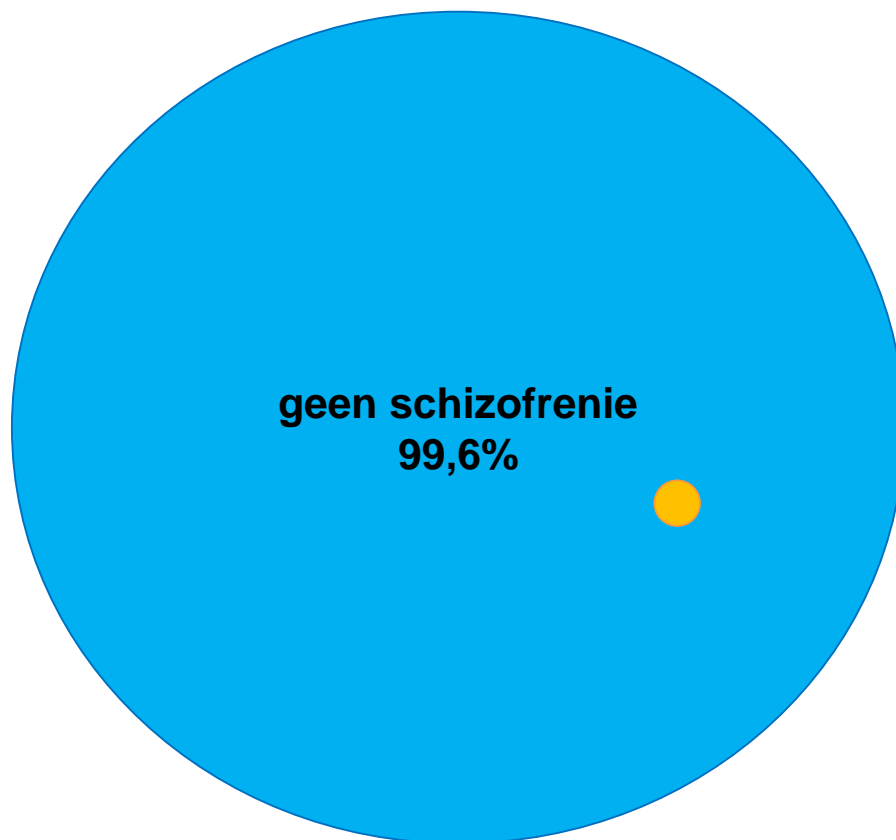
Dr. Selene Veerman
GGZ NHN

Bron

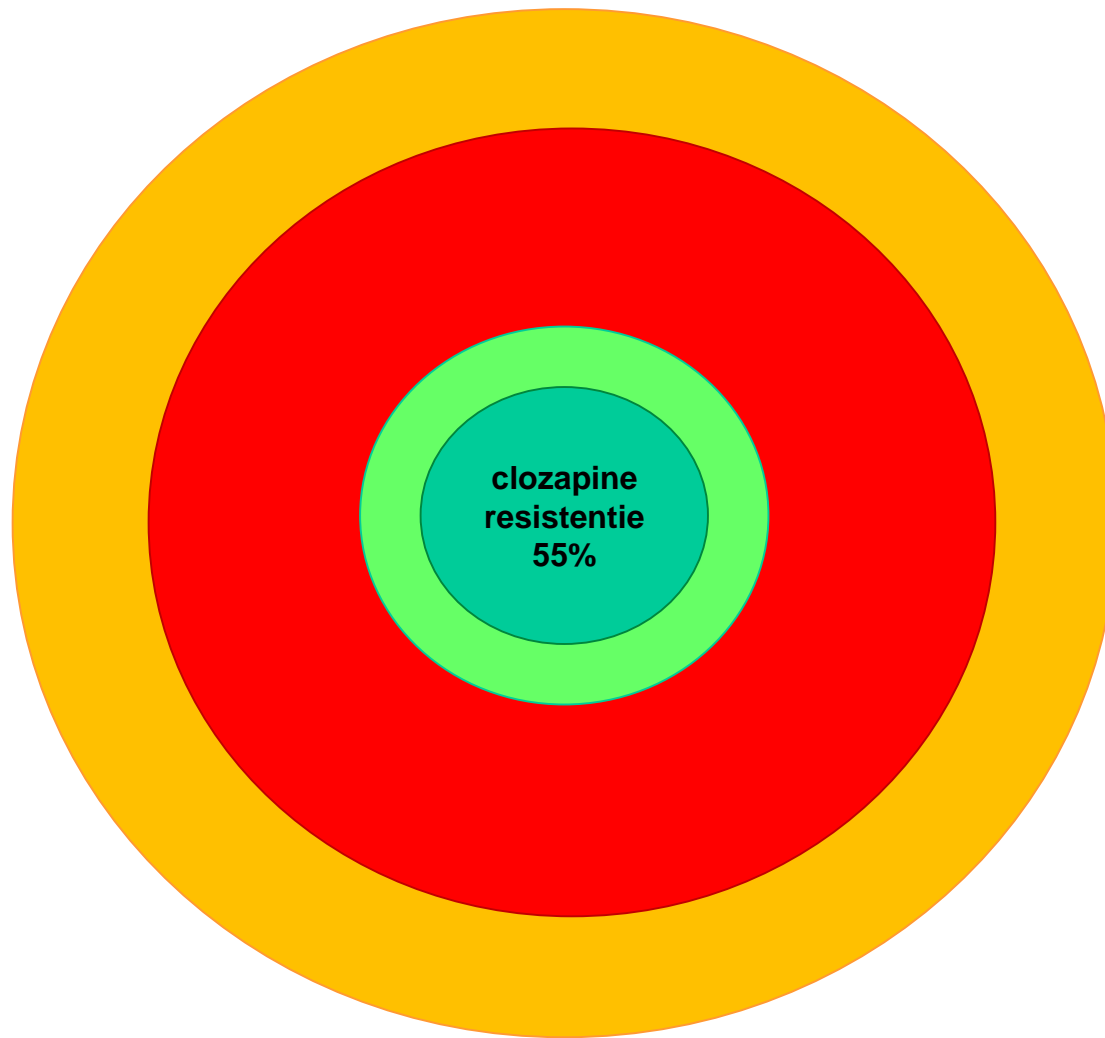


Lifetime prevalentie schizofrenie

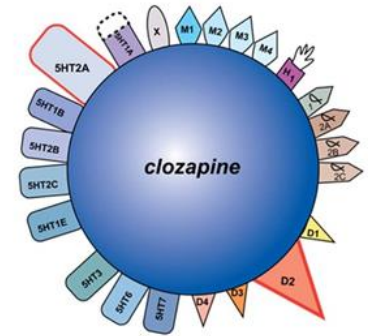
- 0,4%



Clozapineresistente schizofrenie

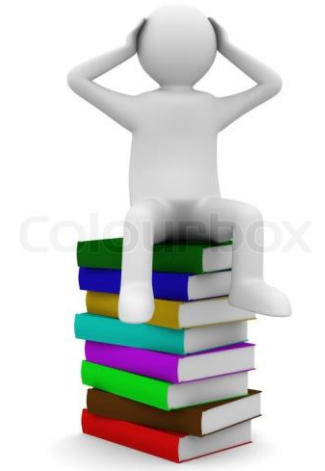


Mechanisme clozapine



- Uitgebreid receptor bindingsprofiel:
 - D4 **antagonisme**
 - D1, D2
 - 5-HT1A, 5-HT3, 5-HT6, 5-HT7
 - 5-HT2A **inverse agonisme**
 - α 1, α -2A, α -2B, α -2C
 - acetylcholine M1, M2, M3, M4
 - histamine H1
 - gamma-aminoboterzuur (GABA)-**gemedieerde inhiberende neurotransmissie neemt toe**
 - glutamaat **agonisme**

Onderzoek naar clozapine



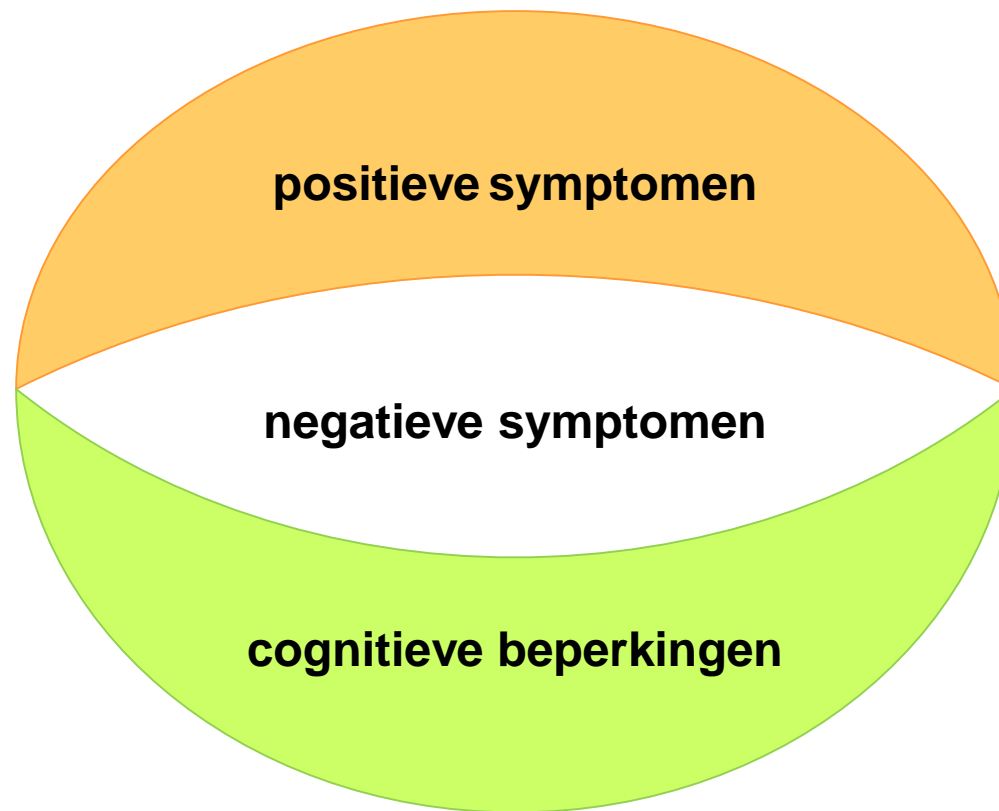
- Gering onderzoek met beperkingen:
 - Weinig blinde RCTs
 - Geen onderscheid tussen primaire en secundaire negatieve symptomen
 - Sponsor farmaceutische industrie
 - Lagere doseringen clozapine dan de controle groep
 - Clozapinespiegel niet bepaald
 - Snelle opbouw van clozapine (sedatie)

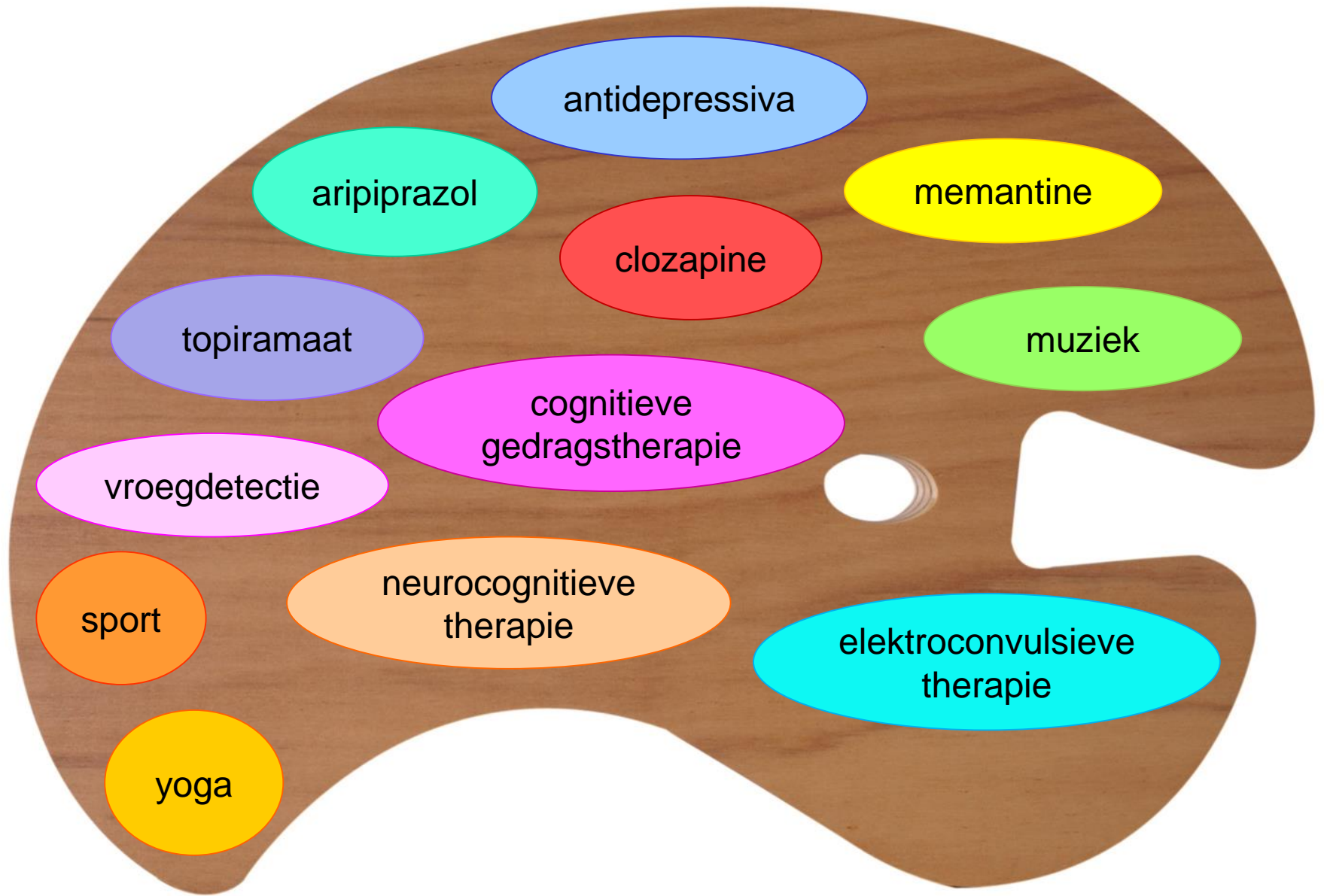
Onderzoek naar clozapineresistentie



- Gering onderzoek naar additiebehandelingen of andere interventies specifiek bij clozapineresistentie
- Geen duidelijk verschil behandelstrategieën bij clozapineresistentie vergeleken met behandelopties bij restsymptomen bij non-clozapine AP

Verschijnselen schizofrenie





antidepressiva

aripiprazol

memantine

clozapine

muziek

topiramaat

cognitieve
gedragstherapie

vroegdetectie

sport

neurocognitieve
therapie

elektroconvulsieve
therapie

yoga

Positieve symptomen



gedesorganiseerd denken

bizar gedrag

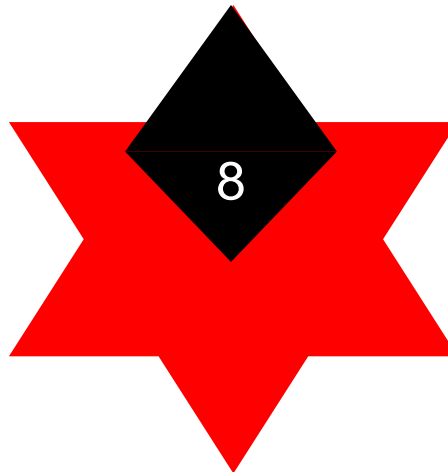
hallucinaties

wanen

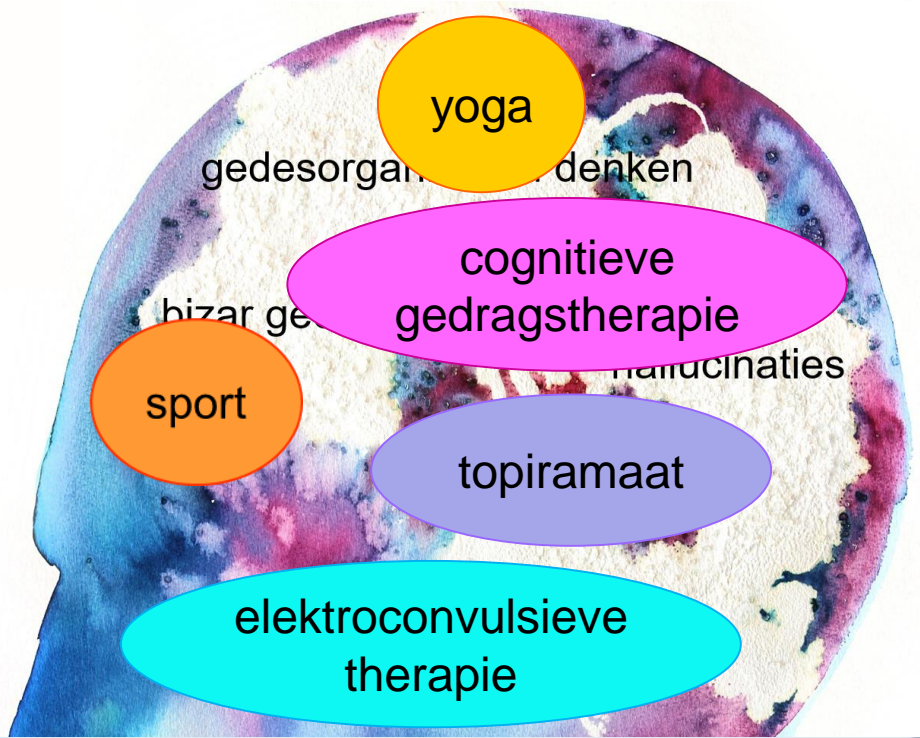
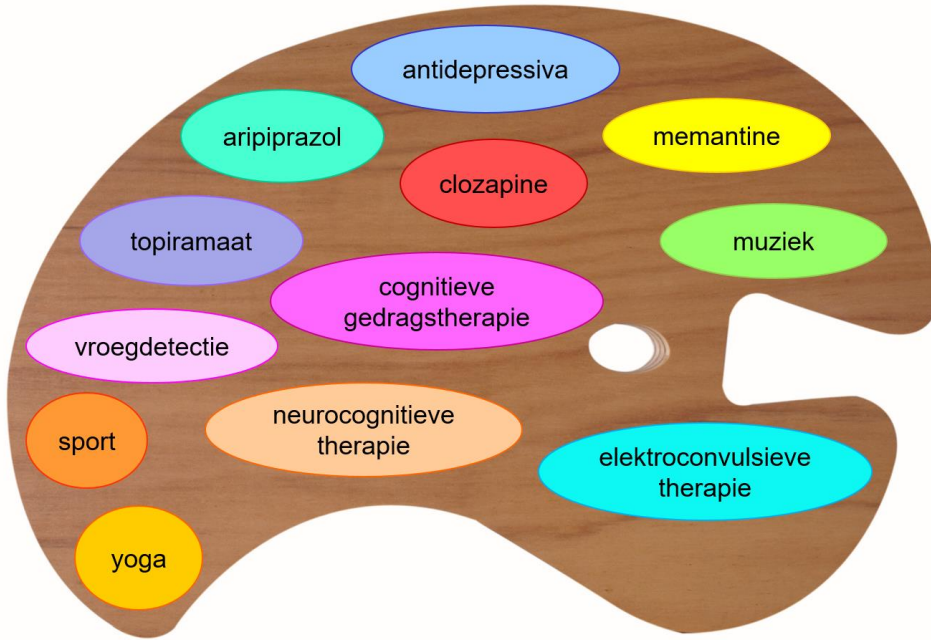
Clozapineresistente positieve symptomen

Onvoldoende respons qua positieve symptomen wanneer clozapine:

1. voldoende lang (8 weken)
2. boven spiegel van 350 – 400 ug/l ingesteld



Positieve symptomen



Negatieve symptomen

A watercolor illustration of a human head profile in shades of blue, purple, and pink. The brain area is highlighted in white and contains several Dutch text labels for negative symptoms. The labels are: 'sociaal terugtrekgedrag' (social withdrawal), 'onverschilligheid' (indifference), 'vlak affect' (flat affect), 'anhedonie' (anhedonia), and 'weinig spontane spraak' (poor spontaneous speech).

sociaal
terugtrekgedrag

onverschilligheid

vlak affect

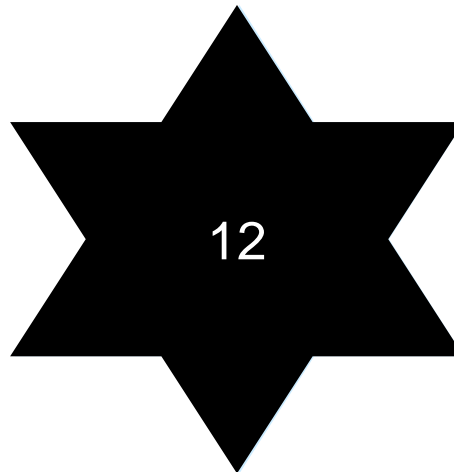
anhedonie

weinig
spontane spraak

Clozapineresistente negatieve symptomen

Onvoldoende respons qua negatieve symptomen wanneer clozapine:

1. 6 tot 12 maanden
2. boven spiegel van 350 – 400 ug/l ingesteld
3. zonder sedatie



Secundaire negatieve symptomen



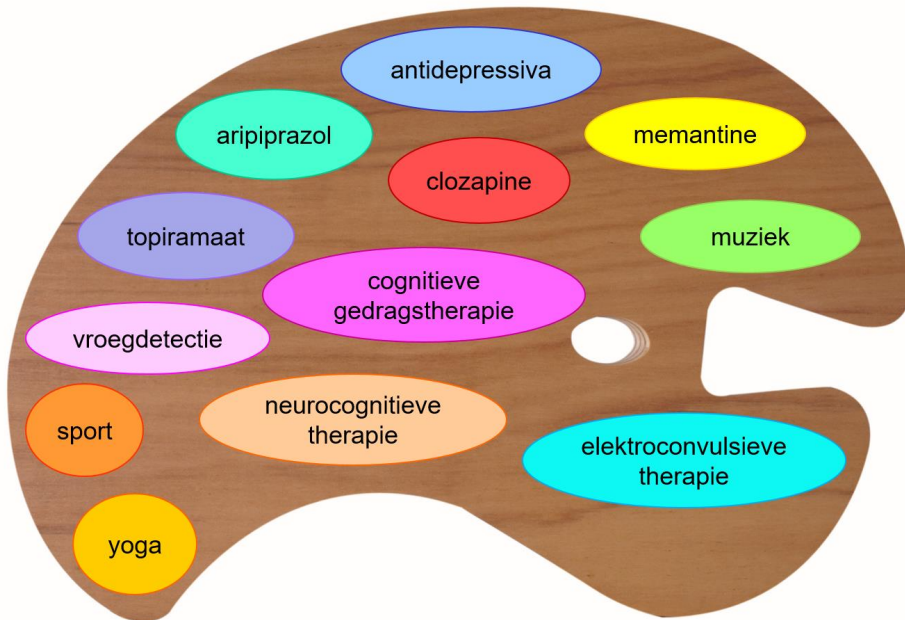
- Hoge doseringen antipsychotica:
 - subjectief welbevinden ↓, ernst negatieve symptomen ↑
- Andere domeinen van psychisch dysfunctioneren:
 - psychose, desorganisatie, angst, depressie
- Middelengebruik (amotivatieel syndroom):
 - alcohol, cannabis, amfetamine, cocaïne, heroïne
- Omgevingsfactoren:
 - onderstimulatie, demoralisatie, sociale deprivatie, hospitalisatie
- Schizoïde persoonlijkheidsstoornis

Secundaire negatieve symptomen



- Motivatie en beloning: striatum, insula en temporaalkwab
- D_2 blokkade door AP > 70% ->
 - negatief subjectief welbevinden
 - negatieve symptomen
 - depressie
- Zo laag mogelijke dosering antipsychotica
- Vermijd polyfarmacie

Negatieve symptomen



Keuze o.b.v. bijwerkingenprofiel



▪ **Antidepressiva**

- seksuele en serotonerge bijwerkingen
- geen suïcidepogingen, suïcide of toename psychose

▪ **Aripiprazol**

- goede verdraagbaarheid
- evt. minder met clozapine geassocieerde metabole risicofactoren

▪ **Topiramaat**

- gewichtsafname
- obstipatie
- paresthesieën
- psychomotore retardatie
- verminderde aandacht en concentratie

▪ **Memantine**

- vergelijkbaar met placebo (duizeligheid)

Cognitieve beperkingen

uitvoerende regelfuncties

aandacht

informatieverwerking

verbaal geheugen

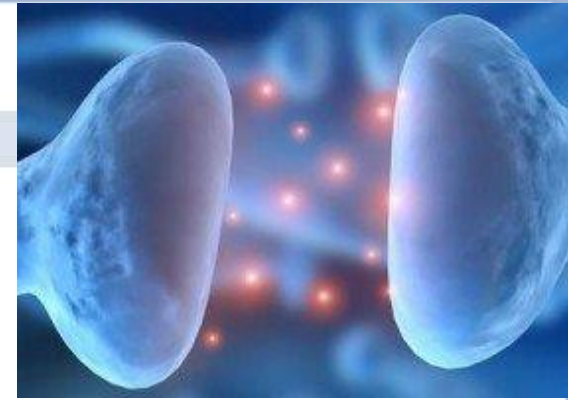
werkgeheugen

visueel geheugen

sociale cognitie

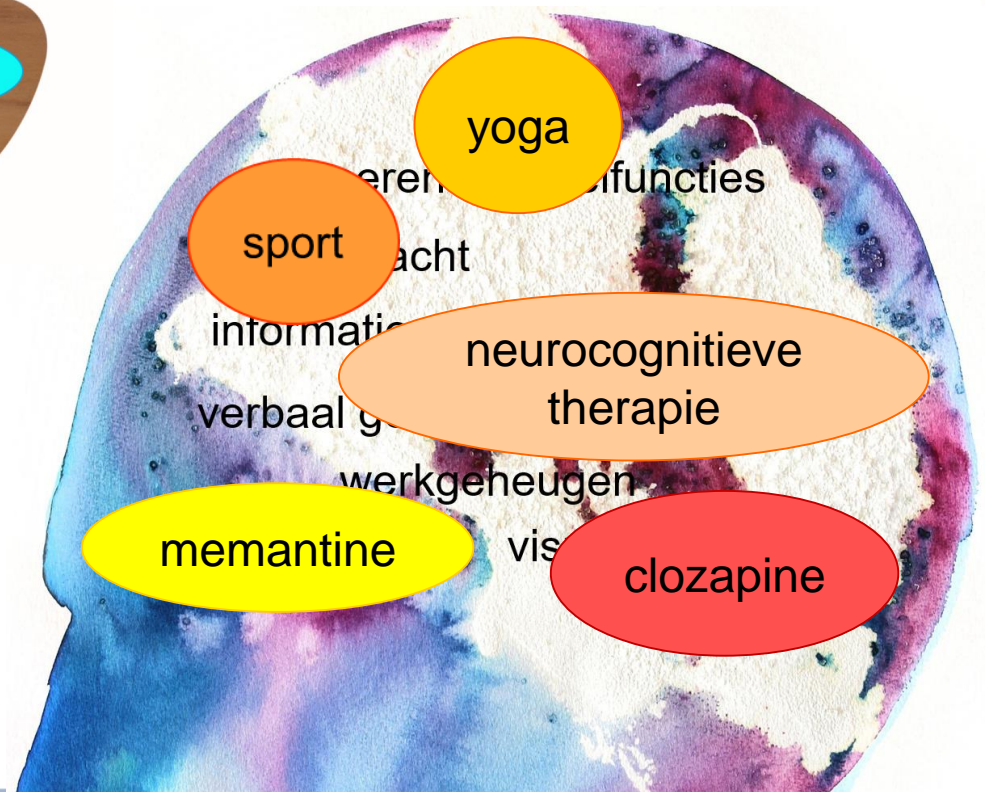
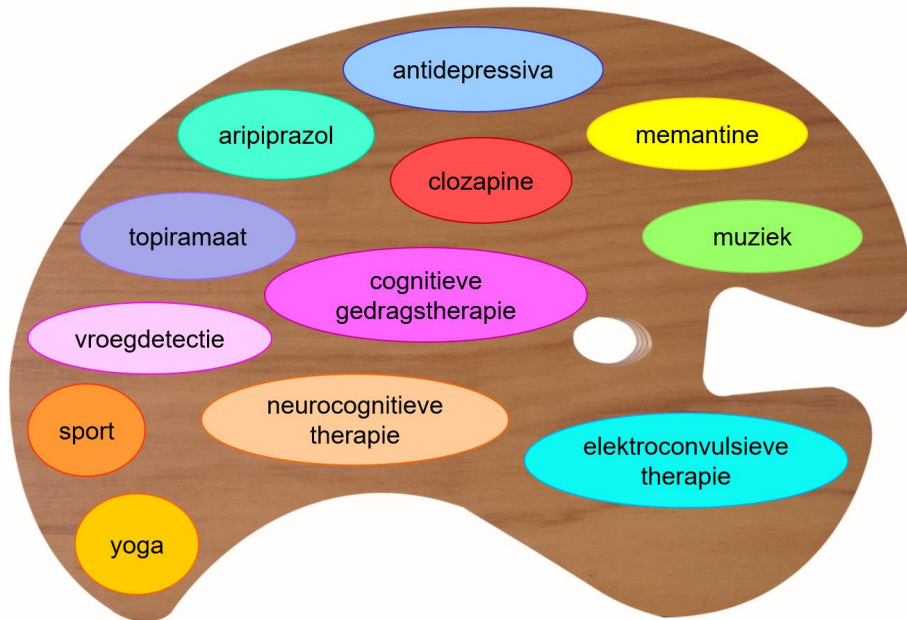


Cognitieve symptomen



- Geen bewezen effectieve farmacologische behandeling
- SGAs zijn niet meer effectief dan placebo in 2 RCTs
- Effectiviteit van FGAs is niet superieur boven SGAs
- Clozapine niet superieur boven FGAs en andere SGAs

Cognitieve symptomen



Vragen?

s.veerman@ggz-nhn.nl

Ga naar
stappenplan
CPW





Genetische gevoeligheid voor clozapine-geïnduceerde agranulocytose: belangrijke verschillen tussen bevolkingsgroepen

Dr. Jurjen Luykx
UMCU en GGNet

Begrippen

- Clozapine-induced Neutropenia (CiN):
 $0,5 \times 10^9/L < \text{granulocyten} < 1,5 \times 10^9/L$ (3%)
- Clozapine-induced Agranulocytosis (CiA):
 $\text{granulocyten} < 0,5 \times 10^9/L$ (1%)

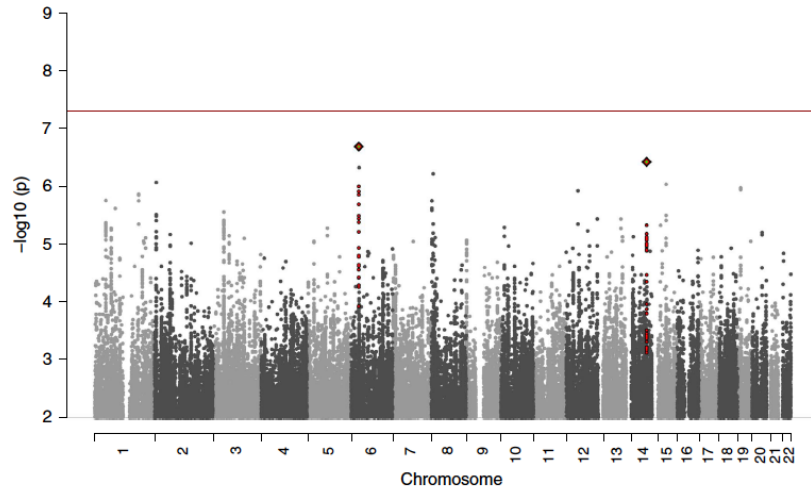


Mortaliteit / morbiditeit: vignet

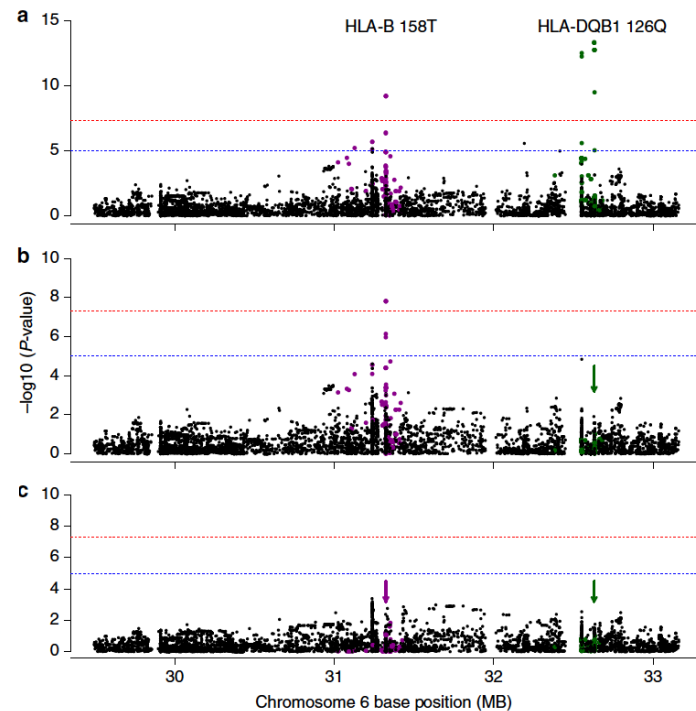
- 62-jarige vrouw start met clozapine i.v.m. psychose/onrust bij LVB op 1 okt 2018
- Neutrofiele granulocyten dalen per week tot niet detecteerbaar eind okt waarvoor opname
- Tijdens opname toenemend somnolent, EMV ongeveer 7
- Vanwege trombocytopenie geen G-CSF gegeven
- Toenemend cardiovasculair instabiel, mogelijke sepsis, overlijden eind november
- Mortaliteit?



Genetische architectuur van CiA/CiA

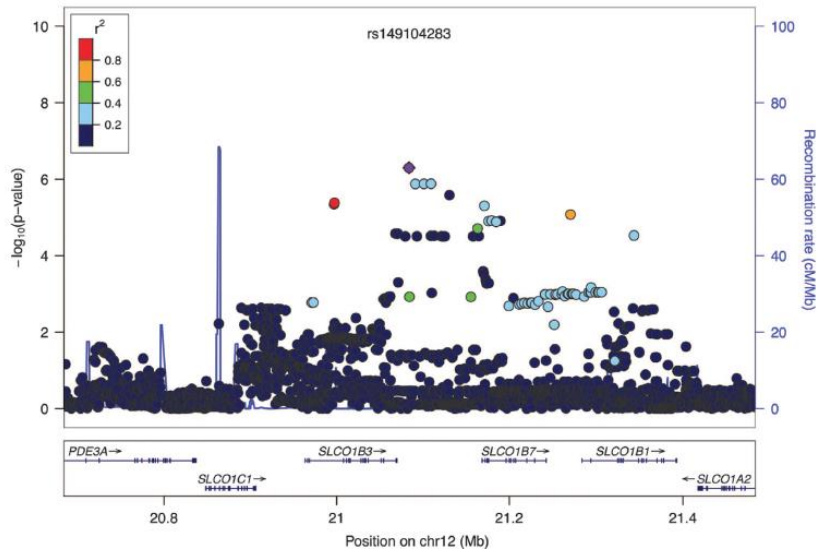


alleles confers risk for CIAG. Although these data greatly clarify the contributions of HLA variation to CIAG, the ORs do not immediately suggest clinical application in screening. If we consider a genetic test that was positive if an individual carried either risk factor, the sensitivity and specificity of such a test would be 0.36 and 0.89. Because more than half of the cases do not carry these two relatively infrequent risk factors, a predictive test based solely on *HLA-DQB1* and *HLA-B* could not define a truly 'safe' group for clozapine use. We note that seven CIAG



UMC Utrecht
Brain Center Rudolf Magnus

GWAS #2: OR = 16



non-synonymous variants within *UBAP2* and *STARD9*. We additionally provide independent replication of a previously identified variant in *HLA-DQB1* (OR = 15.6, $P = 0.015$, positive predictive value = 35.1%). These results implicate biological pathways through

Induced Agranulocytosis Consortium (up to 163 cases and 7970 controls). In the largest combined sample to date, we identified a novel association with rs149104283 (odds ratio (OR) = 4.32, $P = 1.79 \times 10^{-8}$), intronic to transcripts of *SLCO1B3* and *SLCO1B7*,

GWAS #3: African Americans

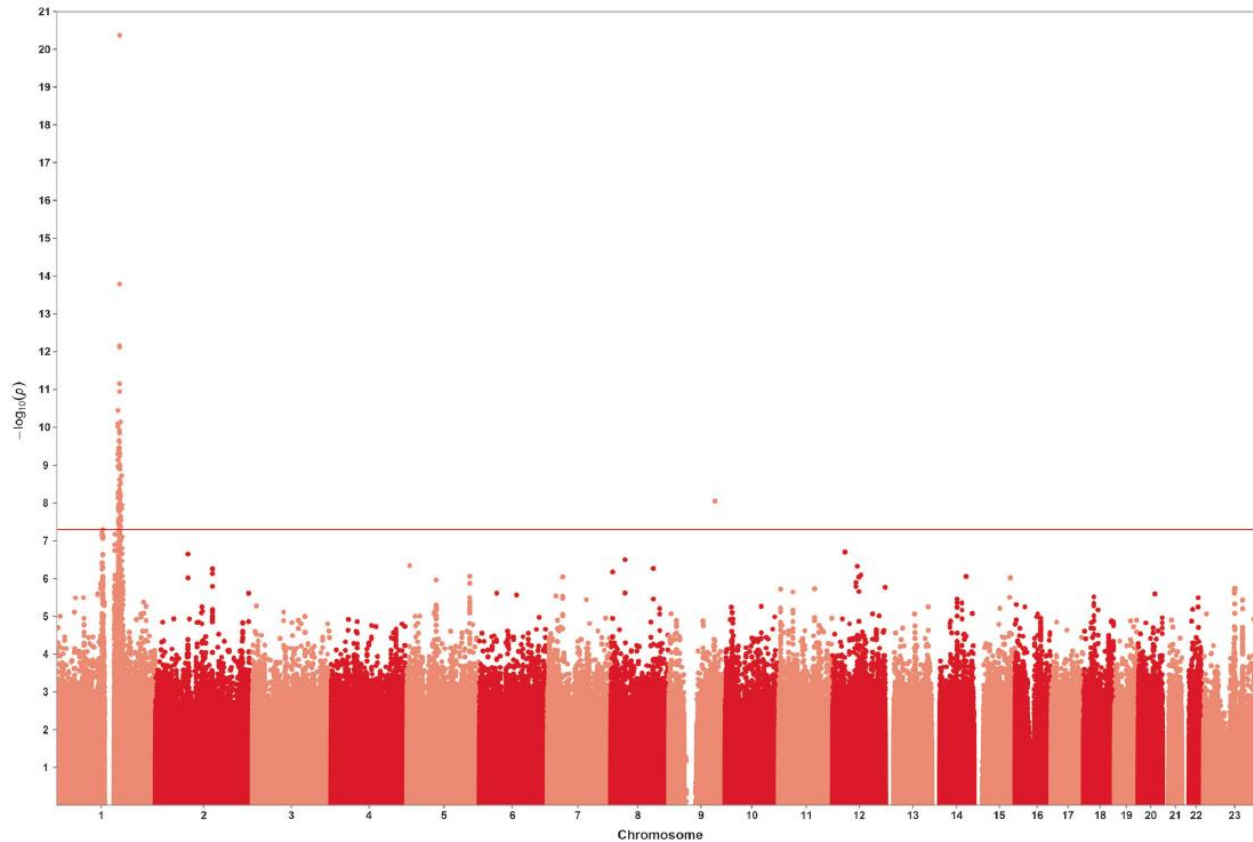


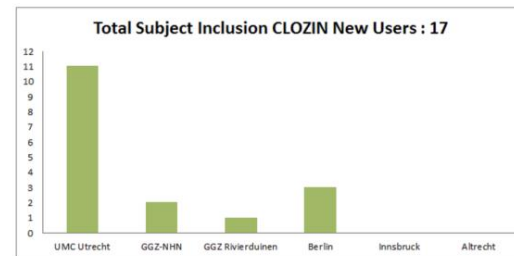
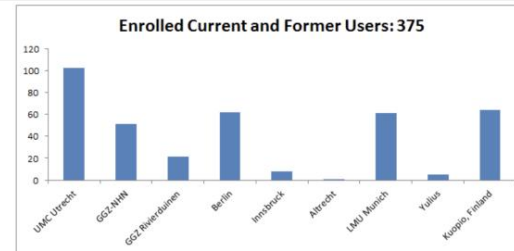
Fig. 1 Manhattan plot of the lowest ANC GWAS in the CLOZUK2-AFR sample. The genome-wide significant peak at chromosome 1 corresponds to the *ACKR1* locus mentioned in the text



UMC Utrecht
Brain Center Rudolf Magnus

Clozapine

- (www.clozinstudy.com) > predict clozapine response & adverse reactions



In proud collaboration with:



Onze studie-opzet

	NW European (n=142)	Turkish (n=121)	Caucasian (n=263)	Miscellaneous (n=287)
Male (N)	110	63	173	190
Female (N)	32	58	90	97
CIA (N)	17	13	30	31
CIN (N)	5	16	21	21
Controls (N)	120	92	212	235
Age (M (SD))	43.589 (12.117)	41.504 (9.796)	42.626 (11.134)	42.070 (11.395)
Clozapine dosage (M (SD))	346.456 (207.978)	426.106 (187.095)	380.492 (202.830)	413.517 (204.416)

Genetische analyses

- rs113332494 (*HLA-DQB1*): Sanger Sequencing
- rs149104283/rs1546308 (*SCLO1B3/7*): Taqman assay



Resultaten

- rs113332494 (*HLA-DQB1*)
- rs149104283/rs1546308 (*SCLO1B3/7*)

SNPs	NW-European				Turkish				Caucasian				Miscellaneous			
	R2(%)	Beta	p	N	R2(%)	beta	p	N	R2(%)	Beta	P	N	R2(%)	Beta	P	N
rs1546308	2.5	-1.302	0.219	142	0.6	0.543	0.473	119	0.3	-0.331	0.564	262	0.4	-0.401	0.482	286
rs149104283	0	-0.067	0.952	142	2.1	0.893	0.263	119	0.3	0.554	0.370	261	0.2	0.487	0.427	285
rs113332494	9.3	-17.272	0.998	101	50	3.307	1.9E-5*	71	32.0	2.765	8.5E-6*	172	27.0	2.635	8.1E-6*	188

Odds ratios

	rs2769 (D)	rs149104283	rs1546308	rs113332494
NW European group	6.50 (1.22-34.72)	0.90 (0.10-7.90)	0.24 (0.03-1.87)	NA
Turkish group	2.09 (0.56-7.75)	2.06 (0.46-9.24)	1.38 (0.33-5.74)	26 (6.37-106.04)
Caucasian group	2.75 (0.63-11.91)	1.58 (0.48-5.19)	0.58 (0.19-1.74)	22.91 (7.71-68.12)
Miscellaneous group	3.88 (1.01-14.99)	1.48 (0.46-4.77)	0.49 (0.17-1.45)	20.48 (7.19-58.36)

> Indien de risico-verhogende variant in *HLA-DBQ1* > het risico op CiN/CiA: 24-100% met een NPV van rond de 95%

Conclusie

1. De variant in *HLA-DBQ1* speelt vooral in Turken een belangrijke rol bij CiA/CiN

Table 3. Allele and genotype frequencies for CIA, neutropenia and control patients

	Allele frequency			Homozygote frequency ^a			P-value ^b	
	Control	Neutropenia	CIA	Control	Neutropenia	CIA	Neutropenia	CIA
<i>ABCB1</i> 2677T	0.45	0.46	0.31	0.20	0.24	0.10	0.82	0.07
<i>ABCB1</i> 3435T	0.44	0.58	0.58	0.20	0.34	0.32	0.05	0.05
<i>CYBA</i> 640A	0.51	0.42	0.53	0.26	0.16	0.29	0.14	1.00
<i>HLA-DQB1</i> 6672G	0.96	0.96	0.95	0.93	0.93	0.90	1.00	0.70
<i>Hsp70-2</i> 1267G	0.44	0.47	0.52	0.18	0.21	0.29	0.61	0.29
<i>NQO1</i> 609T	0.19	0.26	0.11	0.03	0.03	0.00	1.00	0.60
<i>NQO2</i> 1541A	0.27	0.20	0.47	0.07	0.03	0.23	0.32	0.004^b
<i>MPO</i> -463A	0.23	0.33	0.23	0.07	0.11	0.16	0.26	0.37
<i>TNF</i> -308A	0.14	0.16	0.19	0.02	0.03	0.00	0.52	1.00
<i>GSTA1</i> -69T	0.41	0.33	0.39	0.16	0.11	0.16	0.31	1.00
<i>GSTP1</i> 313G	0.37	0.44	0.40	0.10	0.25	0.10	0.10	0.73
<i>GSTT1</i> ^{null}	0.14	0.31	0.13	0.14	0.31	0.13	0.03	1.00
<i>GSTM1</i> ^{null}	0.53	0.33	0.48	0.53	0.33	0.48	0.05	0.71

Abbreviation: CIA, clozapine-induced agranulocytosis. ^aRegarding homozygous presence of indicated allele. ^bSignificant difference between neutropenia and CIA patients ($P = 0.01$).

2. De eerder gevonden variant in *SLCO* kon niet worden bevestigd in Nederlanders of Turken

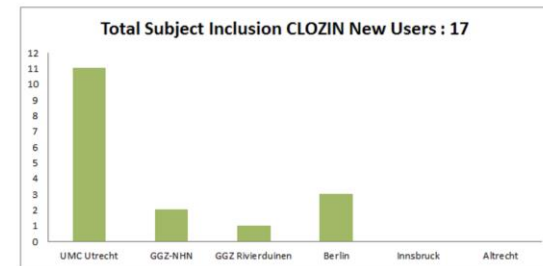
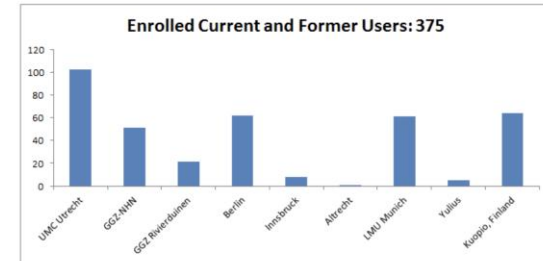
Toekomst

- Meta-analyse op alle CiA/CiN SNPs
- GWAS bij voldoende power
- Andere CLOZIN-projecten: PRS op respons



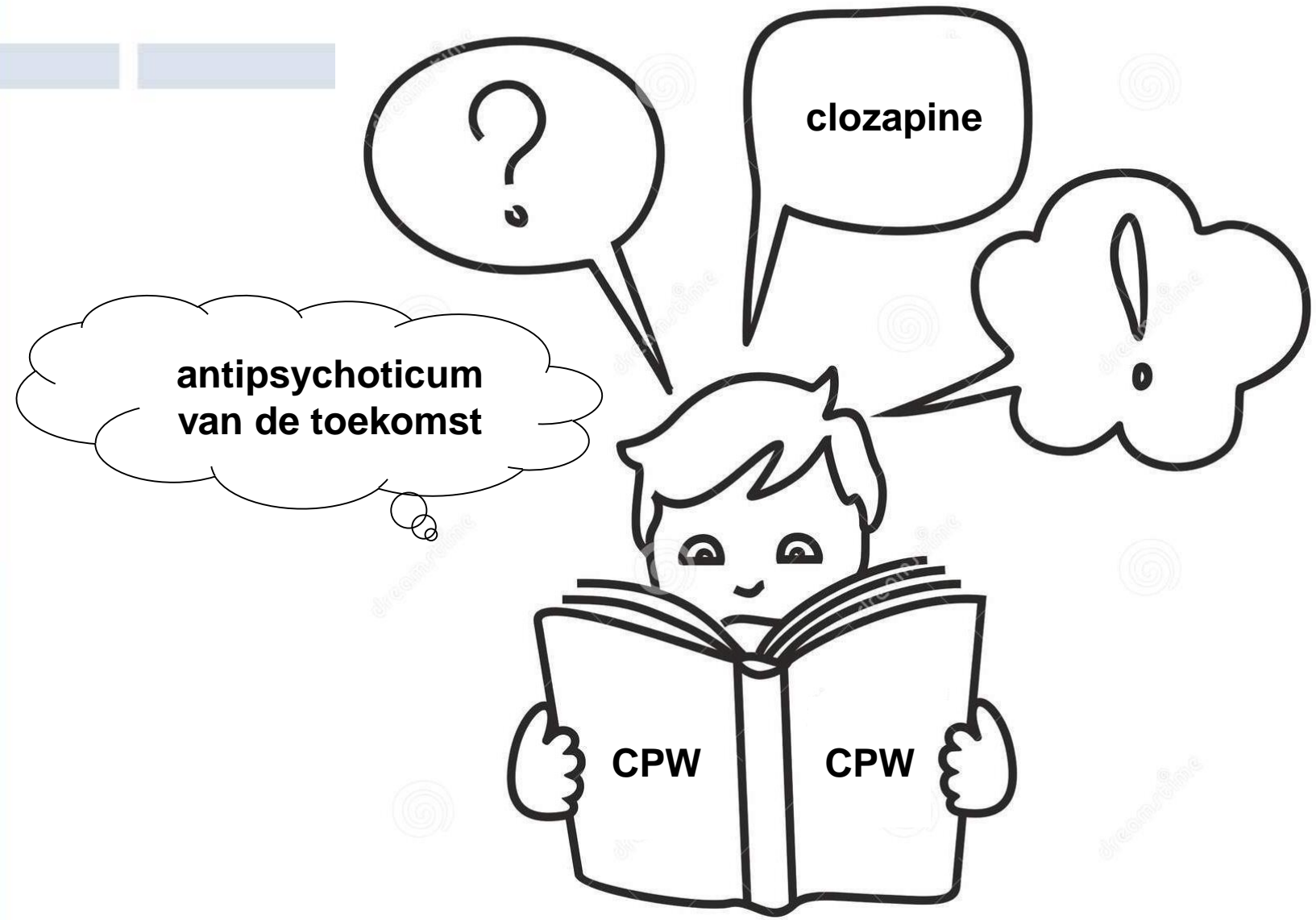
Dank aan

- Erwin Bekema, Lindy Kool, Jelena Medic
- Cynthia Pfeifer-Okhuijsen
- Bochao Lin
- Jan Bogers
- Elif Yagcioglu & Yavuz Ayhan
- Kristel van Eijk
- Dan Cohen
- Alle CLOZIN-medewerkers!



In proud collaboration with:





**antipsychoticum
van de toekomst**

clozapine

CPW

CPW