



Verhogen van clozapine spiegels: haalbaarheid en effectiviteit

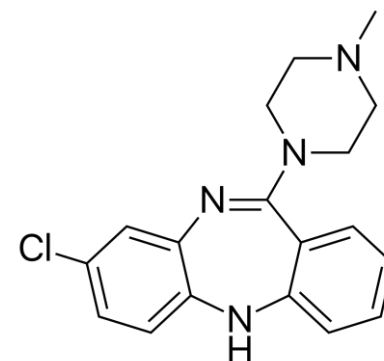


Jan Bogers

Opleider Psychiatrie GGZ Rivierduinen
Psychiater Kliniek Intensieve Zorg
Bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep

j.bogers@rivierduinen.nl

Utrecht 9 februari 2023



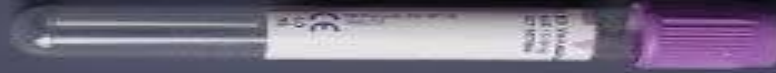
Podcast op site van het tijdschrift

*Jan PAM Bogers, Peter FJ Schulte, Theo G Broekman, Lieuwe de Haan.
Feasibility and effect of increasing clozapine plasma levels in long-stay patients
with treatment-resistant schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2023 in press*

Disclosure

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen / Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">• Geen• Geen• Geen• Geen

Waarom zo'n onderzoek?



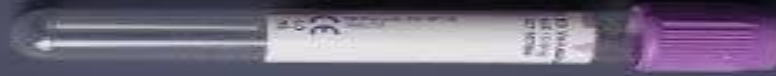
25–33% mensen met schizofrenie is TR (Siskind e.a. 2016 en 2021; Howes e.a. 2017)

Clozapine:

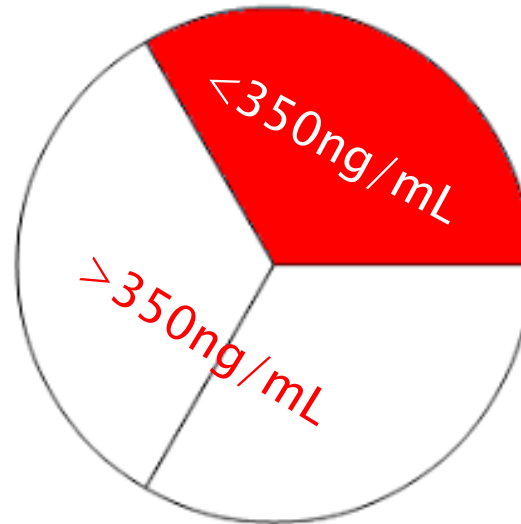
- 40–70% blijft (invaliderende) psychotische ervaringen hebben (Siskind e.a. 2016; Shah e.a. 2020)
- Responspercentage: 40.1% (review Siskind e.a. 2017)

“Therapeutisch spiegelgebied”: 350 ng/mL – 700 ng/mL

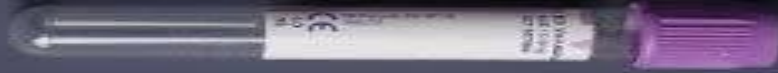
Plasma spiegels clozapine



Respons op *lagere* spiegels



Plasma spiegels clozapine



Respons op *hogere* spiegels

Respons groter bij hogere spiegel, ook >670 ng/mL

(Leucht e.a. 2020)

Casuïstiek over respons >900 ng/mL

(Trappler e.a. 1996; Chong e.a. 1997; Greenwood e.a 2003; Maccall e.a. 2009)

Dit onderzoek: hoge spiegels

Haalbaarheid

&

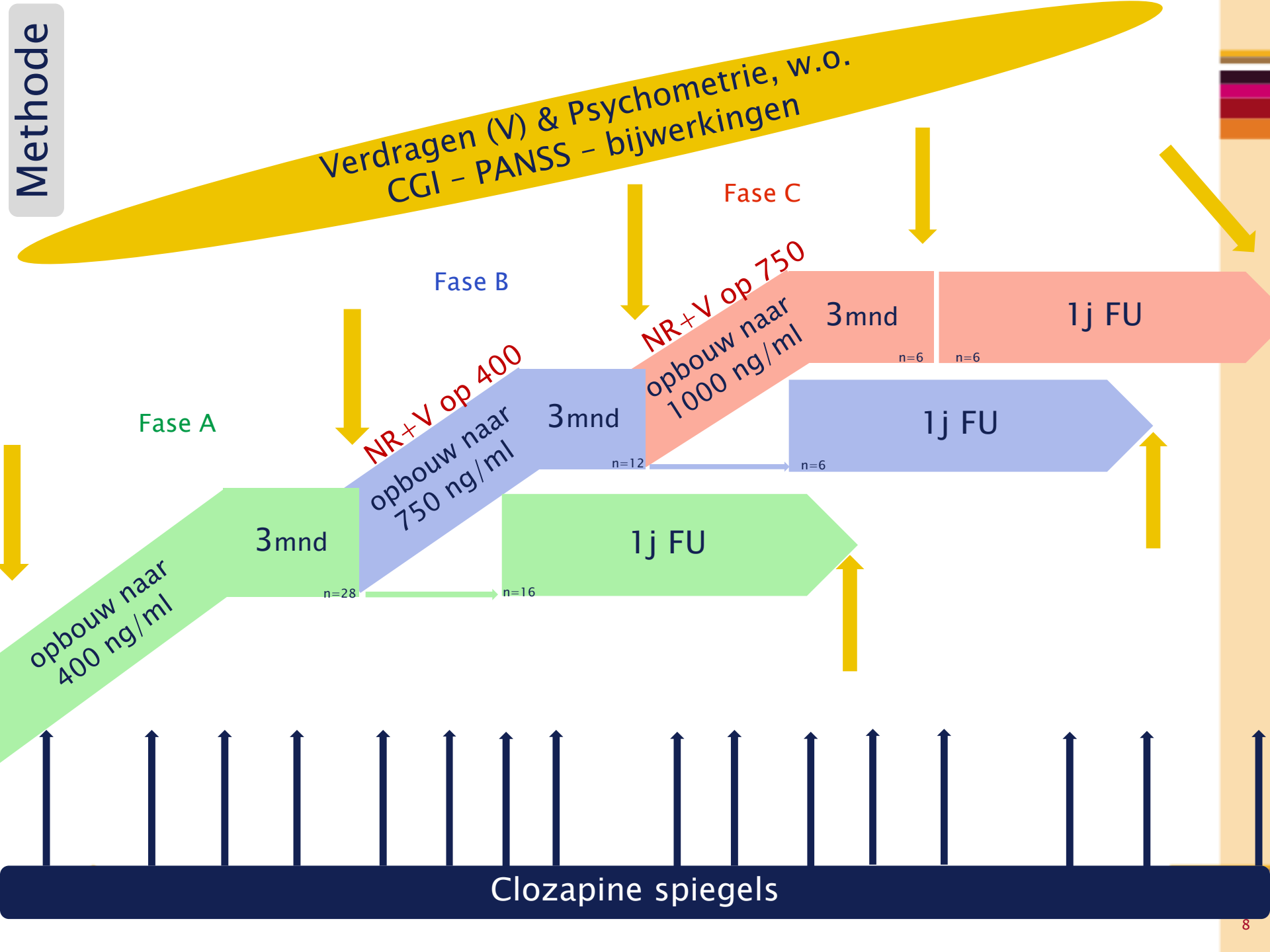
Effect op positieve symptomen

van *langzame* verhoging van de clozapine spiegel

bij patiënten met chronische TRS

Hypothesis

1. *Langzame verhogingen tot hoge spiegels is haalbaar voor de meesten*
2. *Hogere spiegels (>400 en >750 ng/ml) geven een reductie van positieve symptomen als lagere spiegels dat niet doen*



PANSS: *positieve symptomen*
negatieve symptomen
desorganisatie
excited symptoms
emotional distress

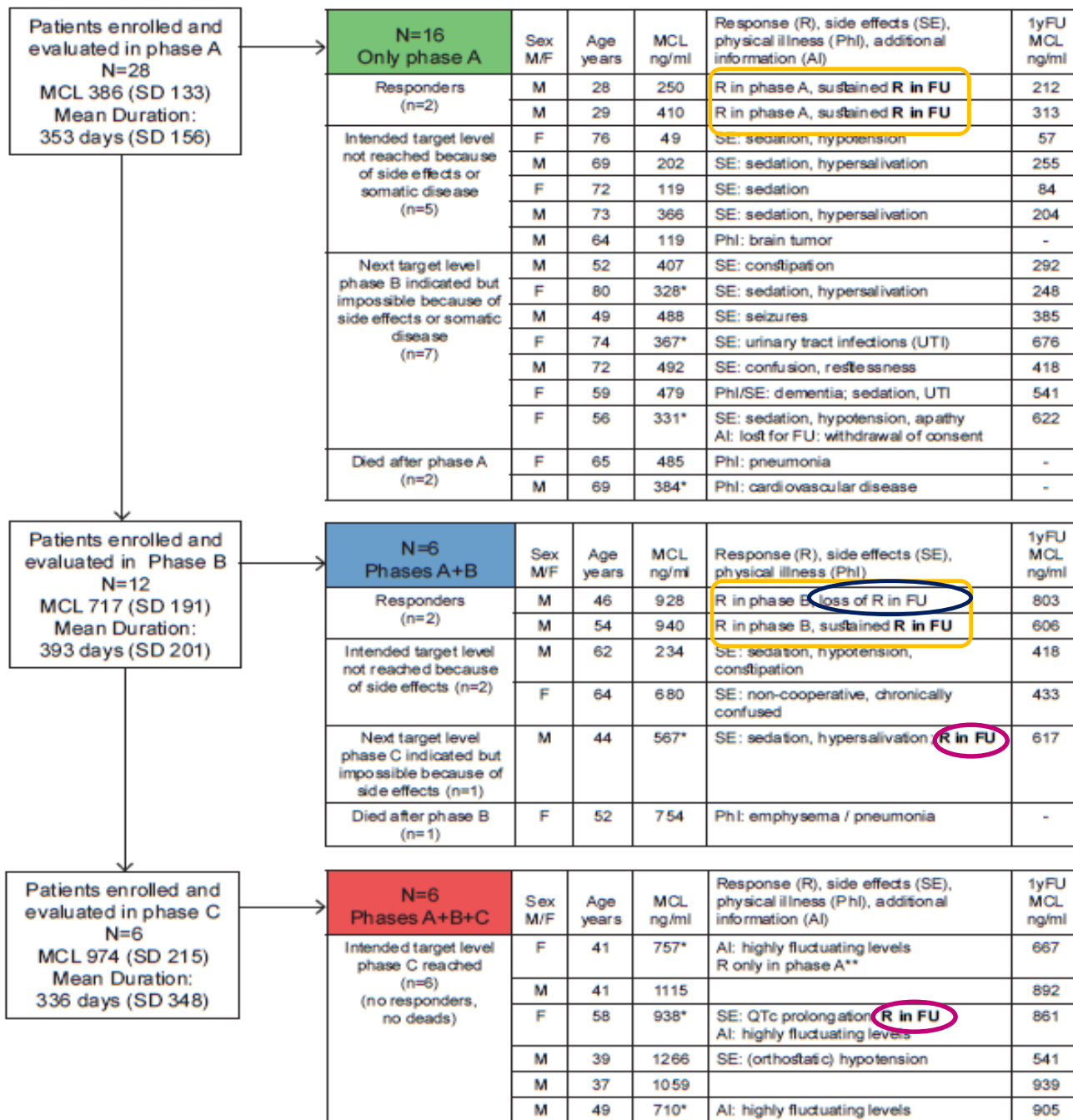
(Kelley e.a. 2013)

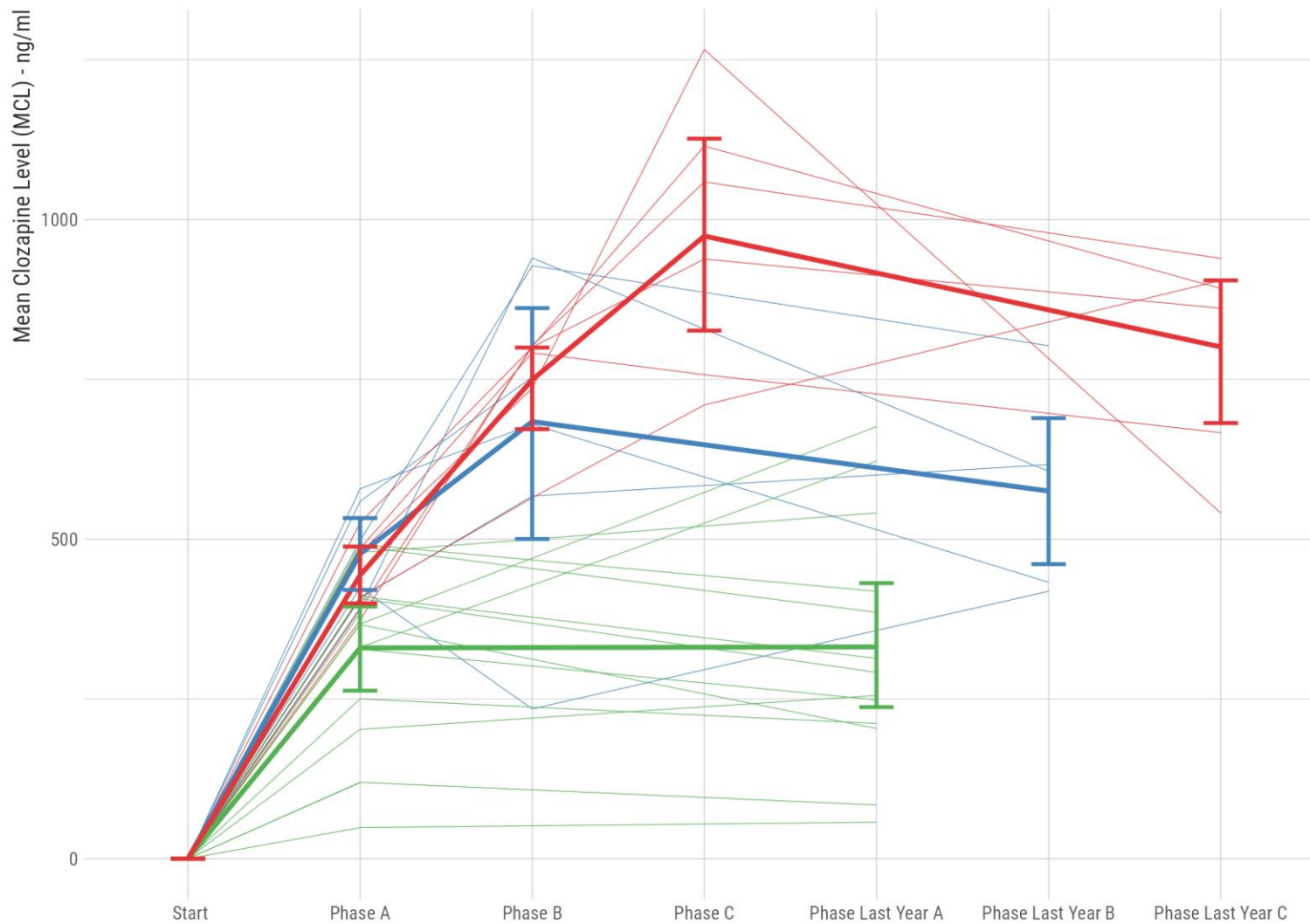
Non-Repons (NR) = *<20% verbetering op PANSS totaal*

Bijwerkingen: *UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser) >>*
Niet-verdragen volgens patient en behandelaar

Klinisch beeld: *CGI (Clinical Global Impression)*

Analyse: non-parametrische toetsen





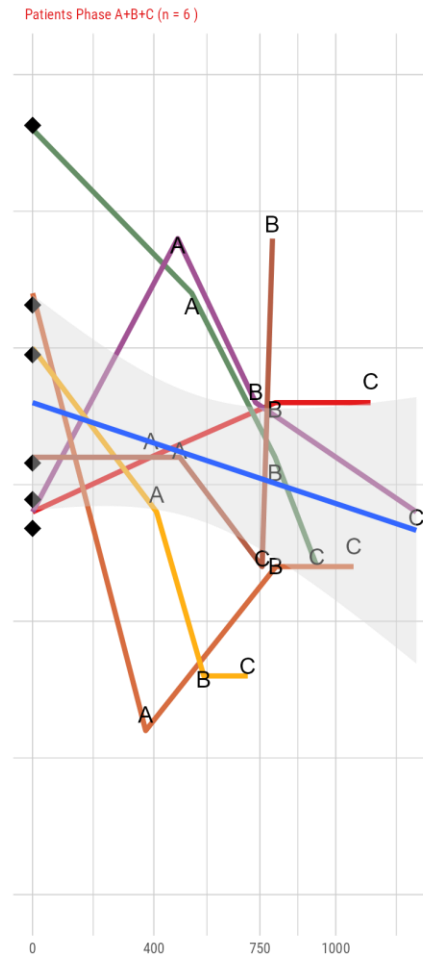
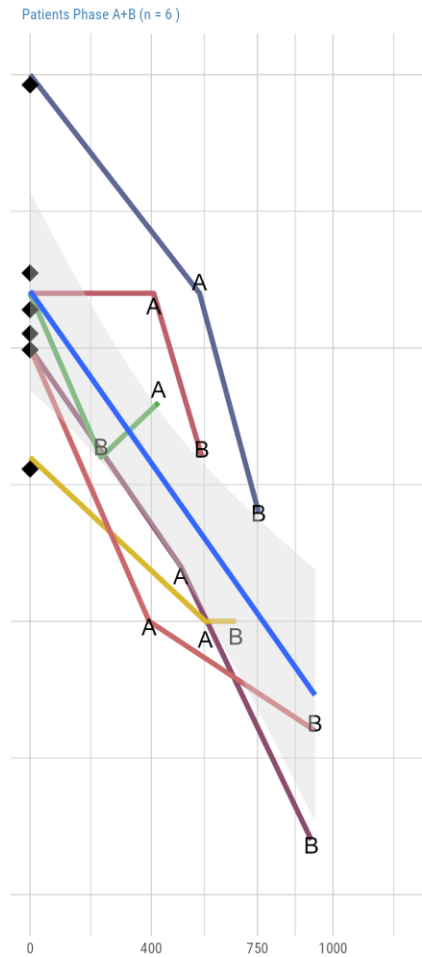
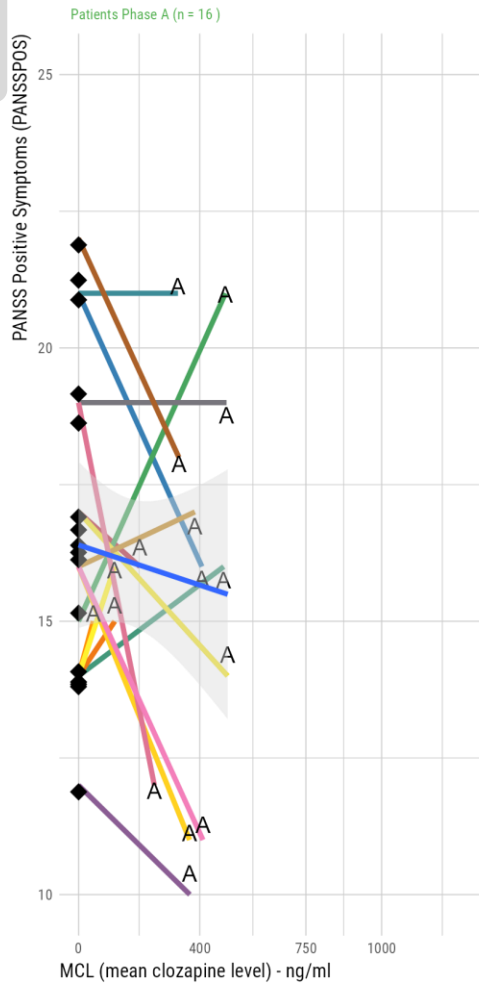
Groepen op baseline

	n	All included patients n = 28	Phase A n = 16	Phase A+B n = 6	Phase A+B+C n = 6	p-value
Baseline characteristics						
Male (%)	28	17 (61)	9 (56)	4 (67)	4 (67)	>0.99
Age (years) (SD)	28	56.2 (14.5)	61.7 (15.6)	53.7 (8.1)	44.2 (7.9)	0.017
Schizophrenia (%)	28	24 (86)	14 (88)	5 (83)	5 (83)	>0.99
Schizoaffective disorder (%)		4 (14)	2 (12)	1 (17)	1 (17)	
Years of antipsychotic medication use (SD)	25	23.7 (11.0)	22.6 (12.8)	30.2 (9.2)	19.8 (5.8)	0.14
PANSS total score (SD)	28	108.8 (12.1)	109.3 (14.3)	108.3 (10.2)	107.9 (9.0)	0.88
PANSS negative: possible score 8–56 (SD)	28	29.5 (5.7)	31.1 (6.1)	25.0 (3.4)	29.8 (4.6)	0.074
PANSS positive: possible score 5–35 (SD)	28	18.2 (3.2)	16.7 (3.0)	20.8 (2.3)	19.5 (2.7)	0.017
PANSS disorganized: possible score 8–56 (SD)	28	33.2 (5.9)	32.9 (5.4)	34.7 (6.1)	32.6 (7.6)	0.91
PANSS excited: possible score 4–28 (SD)	28	13.2 (3.1)	13.2 (3.5)	13.7 (2.1)	12.8 (3.2)	0.76
PANSS emotional distress: possible score 5–35 (SD)	28	14.7 (3.1)	15.5 (3.4)	14.2 (1.8)	13.2 (2.6)	0.20
Pre clozapine haloperidol equivalent mg/day (range)	28	5.0 (3.7–25.0)	5.0 (3.7–25.0)	5.0 (4.8–10.8)	5.0 (4.9–11.9)	0.70
Concomitant psychiatric medication (number of patients)						
Benzodiazepines (%)	28	22 (79)	11 (69)	5 (83)	6 (100)	0.34
Antidepressants (%)	28	6 (21)	3 (19)	1 (17)	2 (33)	0.83
Lithium (%)	28	3 (11)	1 (6.2)	0 (0)	2 (33)	0.21
Antipsychotics (%)	28	4 (14)	1 (6.2)	2 (33)	1 (17)	0.20
Anticonvulsants (%)	28	4 (14)	1 (6.2)	1 (17)	2 (33)	0.20

Positieve symptomen voor de hele groep

Group	Baseline	Phase A n=28	Phase B n=12	Phase C n=6	FU 1-year n=24
Positive symptoms					
All included pts (n=28/12/6/24)	18.18 (3.24)	-1.61 (3.35) p = 0.02*	-3.50 (3.03) p = 0.02*	-3.17 (1.63) p = 0.14	-3.08 (2.99) p = 0.00*

Clozapine spiegel en Positieve symptomen



- ◆ Pre
- A Phase A
- B Phase B
- C Phase C

PANSS sub-schalen

Group	Baseline	Phase A	Phase B	Phase C	FU 1-year
Positive symptoms					
All included pts (n=28/12/6/24)	18.18 (3.24)	-1.61 (3.35) p = 0.02*	-3.50 (3.03) p = 0.02*	-3.17 (1.63) p = 0.14	-3.08 (2.99) p = 0.00*
A (n=16/13)	16.69 (2.96)	-1.19 (3.35) p = 0.22	NA	NA	-2.08 (3.39) p = 0.04*
A+B (n=6/5)	20.83 (2.32)	-3.00 (2.86) p = 0.06	-5.50 (2.88) p = 0.03*	NA	-5.00 (2.65) p = 0.06
A+B+C (n=6/6)	19.50 (2.74)	-1.33 (3.19) p = 0.59	-1.50 (2.76) p = 0.40	-3.17 (1.63) p = 0.14	-3.67 (2.71) p = 0.28
Negative symptoms					
All included pts (n=28/12/6/24)	29.50 (5.73)	-1.00 (6.62) p = 0.43	-2.33 (6.39) p = 0.15	-4.00 (3.71) p = 0.11	-1.67 (8.04) p = 0.14
A (n=16/13)	31.06 (6.12)	-1.06 (7.18) p = 0.42	NA	NA	0.46 (8.25) p = 0.89
A+B (n=6/5)	25.00 (3.41)	1.50 (3.94) p = 0.29	-1.33 (7.09) p = 0.67	NA	-2.60 (4.51) p = 0.28
A+B+C (n=6/6)	29.83 (4.58)	-3.33 (7.04) p = 0.34	-3.33 (5.89) p = 0.14	-4.00 (3.71) p = 0.11	-5.50 (6.68) p = 0.06
Disorganized symptoms					
All included pts (n=28/12/6/24)	33.20 (5.89)	0.33 (7.14) p = 0.96	-1.98 (7.71) p = 0.23	-0.45 (5.56) p = 1.00	0.35 (8.34) p = 0.65
A (n=16/13)	32.88 (5.44)	1.12 (8.03) p = 0.84	NA	NA	2.85 (8.92) p = 0.43
A+B (n=6/5)	34.67 (6.12)	-2.50 (5.00) p = 0.25	-5.00 (7.74) p = 0.06	NA	-2.40 (7.35) p = 0.20
A+B+C (n=6/6)	32.62 (7.60)	1.05 (7.31) p = 0.46	1.05 (7.84) p = 0.41	-0.45 (5.56) p = 1.00	-2.79 (7.39) p = 0.56
Excited symptoms					
All included pts (n=28/12/6/24)	13.21 (3.10)	-0.86 (3.75) p = 0.22	-0.75 (3.15) p = 0.35	-0.17 (2.66) p = 1.00	-1.96 (3.96) p = 0.01*
A (n=16/13)	13.19 (3.51)	-1.00 (4.61) p = 0.29	NA	NA	-1.54 (4.17) p = 0.21
A+B (n=6/5)	13.67 (2.07)	-1.00 (2.34) p = 0.29	-1.67 (4.05) p = 0.20	NA	-3.80 (4.18) p = 0.10
A+B+C (n=6/6)	12.83 (3.19)	-0.33 (2.59) p = 0.92	0.17 (2.19) p = 1.00	-0.17 (2.66) p = 1.00	-1.33 (3.78) p = 0.34
Emotional distress					
All included pts (n=28/12/6/24)	14.71 (3.07)	-0.39 (4.04) p = 0.40	1.42 (3.55) p = 0.16	1.33 (2.88) p = 0.34	-2.29 (2.58) p = 0.00*
A (n=16/13)	15.50 (3.43)	-1.88 (3.44) p = 0.05*	NA	NA	-2.69 (2.79) p = 0.02*
A+B (n=6/5)	14.17 (1.83)	1.67 (5.12) p = 0.68	0.83 (3.58) p = 0.59	NA	-2.00 (2.49) p = 0.34
A+B+C (n=6/6)	13.17 (2.64)	1.50 (4.68) p = 0.78	2.00 (3.87) p = 0.20	1.33 (2.88) p = 0.34	-1.67 (2.43) p = 0.27

Respons

20% verbetering op PANSS totaal

Na 1 jaar follow-up: $5/24 =$

20.8%

(Siskind review: 40,1)

Intermezzo: overleden patiënten

3 patiënten overleden:

vrouw	Fase A	65 jaar	485 ng/mL	Pneumonie
man	Fase A	69 jaar	384 ng/mL	Cardiovasculair incident
vrouw	Fase B	52 jaar	754 ng/mL	Pneumonie/emfyseem

Beide vrouwen bekend met longlijden:

recidiverende pneumonieën en ernstig longemfyseem (na >30j fors roken), ook al vóór clozapine-gebruik

Pneumonie en clozapine

World Health Organization's Pharmacovigilance Database

Meest voorkomende doodsoorzaken geassocieerd met clozapine:

1. Pneumonie (inclusief lage LWI)
2. Sudden death
3. Acute hartdood

De Leon e.a. 2020

Door clozapine? Door TRS?

TRS: levensstijl, comorbiditeit, comedatie, minder adequate medische zorg

Clozapine: aspiratie door sedatie en hypersalivatie en door disbalans in immuunsysteem waardoor vatbaarder

Villasante-Tezanos e.a. 2020

Pneumonieën bij clozapine:

2/3 door TRS

1/3 door clozapine

Door clozapine: m.n. bij snelle dosisverhoging

Villasante-Tezanos e.a. 2020

De Leon e.a. 2021

Terug naar



1. Langzame verhogingen tot hoge spiegels is haalbaar voor de meesten

Verworpen: 54% tolereerde de spiegelverhoging volgens protocol niet (met name patiënten >60jaar)

2. Hogere spiegels geven een reductie van positieve symptomen als lagere spiegels dat niet doen

Als wel getolereerd: een matig gunstig effect op positieve symptomen, meest uitgesproken bij spiegels van 750 ng/mL (respons in 20.8%)

Conclusie

1. Verhoog spiegel *langzaam*, als nodig tot 400 ng/mL
2. Verhoog verder Indien:
 - <60 jaar
 - geen comorbiditeit (m.n. longziekten)
 - én indien goed verdragen
3. Voorzichtig bij >60j en longziekten
4. Bij langdurige TRS: verwacht beperkte respons
5. Late respons kán

R?

Vragen

Opmerkingen

Discussie