Die Behandlung mit Clozapin bei Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie: Rationale, Dos und Don'ts

Qubad M.¹, Bittner R.A.¹

¹ Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum
Frankfurt, Goethe Universität,

Email: mishal.qubad@kgu.de

Email: robert.bittner@kgu.de

Stichwörter

Schizophrenie, Clozapin, Therapieresistenz, Antipsychotika

ABSTRACT

Schizophrene Psychosen sind durch einen hohen Grad an durch Behinderung beeinträchtigter Lebensjahre aber auch deutlich beeinträchtigter Lebensqualität gekennzeichnet. Bei ca. 30 % der Patienten zeigt sich im Krankheitsverlauf eine Therapieresistenz, d.h., eine unzureichende Response auf mehrere lege artis durchgeführte antipsychotische Standardtherapieversuche. Bei therapieresistenter Schizophrenie (TRS) ist Clozapin noch immer die einzige wirksame medikamentöse Behandlungsoption. Hierbei ist Clozapin durch eine gute Wirksamkeit in verschiedenen Symptomdimensionen charakterisiert. Neben der überlegenen Wirksamkeit bei Positivsymptomatik bestehen positive Effekte auf Negativsymptomatik. Weiterhin senkt Clozapin das Risiko für Suizidversuche und aggressives Verhalten stärker als andere Antipsychotika, gleiches gilt auch für komorbiden Substanzkonsum. Zudem weist Clozapin die stärkste Mortalitätsreduktion aller Antipsychotika auf. Von hoher Relevanz für eine optimale Wirksamkeit ist hierbei der frühzeitige Einsatz von Clozapin nach Feststellung einer Therapieresistenz. Trotz der nachgewiesenen positiven Effekte wird Clozapin bei TRS weiterhin zu selten und meist Jahre zu spät verordnet. Haupthinderungsgrund ist hierbei wahrscheinlich neben der unzureichenden Anwendung der Therapieresistenzkriterien und der damit verbundenen Leitlinienempfehlungen die noch immer weiter verbreitete Furcht vor Nebenwirkungen wie Agranulozytose und Myokarditis. Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, der ungerechtfertigten Zurückhaltung beim Einsatz von Clozapin entgegen zu wirken, indem aktuelle Erkenntnisse zu den umfassenden positiven Effekten von Clozapin und evidenzbasierte Handlungsempfehlungen für ein optimales Nebenwirkungsmanagements dargestellt werden. Weiterhin werden evidenzbasierte Augmentationsstrategien für den Fall einer unzureichenden Therapieresponse unter Clozapin dargelegt.

KASUISTIK

Ein 35-jähriger Patient wird wegen akuter Suizidalität stationär aufgenommen bei seit mehr als zehn Jahren bestehender paranoider Schizophrenie mit ca. 15 stationären Aufenthalten. Es bestehen ausgeprägte Verfolgungs- und Beziehungsideen sowie Stimmenhören. Aufgrund dieser Beschwerden habe er sich zuletzt für ca. ein halbes Jahr im Stadtwald versteckt, sei aktuell obdachlos. Er sei immer nur in alkoholintoxiziertem Zustand in die Stadt gegangen, um sich mit Nahrung zu versorgen, ohne Alkohol sei er zu ängstlich gewesen. Neben regelmäßigem Zigaretten- und Alkoholkonsum bestand für viele Jahre ein polyvalenter Drogenkonsum mit Heroin i.v., Amphetaminen, Kokain und Cannabis. Vorbekannt sind ein Morbus Crohn und eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion mit hoher Viruslast. Aus den Vorunterlagen gehen zahlreiche zum Teil mehrmonatige Therapieversuche mit Antipsychotika der ersten und zweiten Generation hervor, teilweise auch in Depotform. Unter keiner dieser Therapien ist auch in Fällen suffizienter Blutspiegel eine Remission der psychotischen Symptomatik beschrieben, jedoch wiederholte Therapieabbrüche und längere Phasen der Obdachlosigkeit, weil der Patient krankheitsbedingt das Leben in Wohneinrichtungen nicht tolerierte.

Eine organische Abklärung der psychotischen Symptomatik inklusive cMRT und Liquorpunktion bleibt ohne pathologischen Befund. Dem Patienten wird zeitnah eine Therapie mit Clozapin angeboten. Übergangsweise wird er mit Risperidon behandelt. Vor Therapiebeginn erfolgen eine Untersuchung des Differentialblutbildes, ein EEG, ein laborchemisches Myokarditisscreening (C-reaktives Protein (CRP), Troponin-T) sowie eine transthorakale Echokardiographie (TTE). Die Aufdosierung erfolgt aufgrund von Schwindel und Sedierung initial nur mit 6,25 mg pro Tag, später mit maximal 25 mg pro Tag. Begleitend erfolgt über die ersten vier Wochen ein wöchentliches

Myokarditisscreening zusätzlich zu den Kontrollen des Differentialblutbilds. Bei einer Tagesdosis von 450 mg wird ein Clozapinspiegel von 481 ng/ml gemessen.

Innerhalb von drei Monaten kommt es zu einer weitgehenden Remission der psychotischen Symptomatik. Aufgrund von Zwangsgedanken auch unter einer reduzierten Tagesdosis von 350 mg und einem niedrig-therapeutischen Clozapinspiegel von 372 ng/ml erhält der Patient eine gezielte verhaltenstherapeutische Behandlung sowie 150 mg Sertralin, worunter sich die Zwangsgedanken deutlich bessern.

Im ambulanten Setting wird unter erneut wöchentlichen Blutbildkontrollen eine antivirale Therapie der Hepatitis-B mit Entecavir sowie eine Behandlung des Morbus Crohn mit Infliximab begonnen, welches im Verlauf auf Vedolizumab umgestellt wird. Unter dieser Behandlung lebt der Patient seit inzwischen sieben Jahren ohne Rehospitalisation in einer betreuten Wohnreinrichtung. Die Hepatitis-B-Viruslast liegt unter der Nachweisgrenze.

EINLEITUNG

Schizophrenie gehört bei einer Lebenszeitprävalenz von 4,8–7,2 pro 1000 Einwohner (1, 2) zu den häufigen psychischen Erkrankungen mit einem hohen Grad an durch Behinderung beeinträchtigter Lebensjahre (3). Bei ca. zwei Drittel der Betroffenen kommt zu einem rezidivierenden oder chronischen Krankheitsverlauf (4). Etwa 30 % aller Patienten werden im Krankheitsverlauf therapieresistent (5-7). Auch über 50 Jahre nach seiner Entdeckung ist Clozapin noch immer das einzige Antipsychotikum mit nachgewiesener Wirksamkeit in dieser Patientengruppe (8-10).

THERAPIERESISTENZ

Für die einheitliche Definition der Therapieresistenz existieren seit 2017 internationale Konsensuskriterien (11). Diese beinhalten als Minimalanforderungen folgende Kriterien:

1. Mehr als drei Monate anhaltende klinische Symptome (Positivsymptome, Negativsymptome, kognitive Symptome) von mindestens moderater Schwere einhergehend mit funktioneller Beeinträchtigung; Objektivierung der klinischen Symptome anhand standardisierter Skalen.
2. Behandlung mit mindestens zwei verschiedenen Antipsychotika aus unterschiedlichen Wirkstoffgruppen über eine Dauer von jeweils sechs Wochen in einer Dosis von 600 mg/d Chlorpromazin-Äquivalent, wobei nachweislich mindestens 80 % der verordneten Mengen eingenommen wurden.
3. Überprüfung der Therapieadhärenz durch mindestens zwei der folgenden Maßnahmen: Zählen der Tabletten, Erfassen der Angaben des Patienten bzw. des ihn/die Betreuenden, Überprüfen des Einnahmeprotokolls und mindestens einmalig durchgeführte Plasmaspiegelkontrolle.

Bei Verdacht auf eine Therapieresistenz muss einerseits umfassend die Diagnose einer schizophrenen Psychose überprüft werden (12). Für die Detektion einer Pseudotherapieresistenz sind zudem Blutspiegelbestimmungen essentiell (13), da ca. ein Drittel fraglich therapieresistenter Patienten unter einer Standardtherapie einen Blutspiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs aufweisen (14). Eine Pseudotherapieresistenz durch fortgesetzten Konsum halluzinogener Drogen muss ebenso ausgeschlossen werden (15).

In ca. 70-80 % der Fälle tritt die Therapieresistenz bereits während der ersten psychotischen Episode auf (5, 6, 16, 17).

KLINISCHE WIRKUNG

Die Überlegenheit von Clozapin gegenüber anderen Antipsychotika in der Behandlung der Positivsymptomatik und der globalen Psychopathologie bei therapieresistenten Patienten ist gut belegt (18-21), ebenso eine bessere Therapieadhärenz (10) und ein verringertes Rehospitalisierungsrisiko (22-26).

Während ca. 75 % der Patienten auf den ersten antipsychotischen Therapieversuch suffizient ansprechen, liegt die Responserate bereits beim zweiten antipsychotischen Therapieversuch mit ca. 20 – 45 % deutlich niedriger (27, 28). Hingegen liegt die Responserate für Clozapin bei ca. 60 %, bei Therapiebeginn innerhalb der ersten zwei Krankheitsjahre sogar bei ca. 75 % (29). Jedoch sinkt die Responserate deutlich, wenn Clozapin erst Jahre nach Manifestation einer Therapieresistenz initiiert wird (30).

Weiterhin gehört Clozapin zu den Antipsychotika mit der besten Wirksamkeit gegen Negativsymptome (21, 31, 32) sowie gegen depressive Symptome (31) – einem häufigen und unabhängigen Risikofaktor für Suizidalität (33). Clozapin senkt das Risiko für Suizidversuche (34, 35) stärker als andere Antipsychotika (36) und auch die Suizidmortalität am stärksten (37). Deswegen sollte bei stark und kontinuierlich erhöhter Suizidalität eine Behandlung mit Clozapin unabhängig von einer möglichen Therapieresistenz als off-Label Behandlung nach Risiko-Nutzen Evaluation angeboten werden (S3 Leitlinie Empfehlungsgrad B) (12). Außerdem ist eine deutliche Risikoreduktion hinsichtlich aggressiven Verhaltens belegt (38-41), welche für Clozapin stärker ausgeprägt ist als bei anderen Antipsychotika (42). Clozapin reduziert auch

das Risiko für fortgesetzten komorbiden Substanzkonsum substanzübergreifend stärker als andere Antipsychotika (43).

PHARMAKOKINETIK

Clozapin wird vorwiegend hepatisch zu N-Desmethylozapin (Norclozapin) und Clozapin-N-Oxid metabolisiert (44). Der wichtigste Metabolit Norclozapin ist psychopharmakologisch aktiv, aber nicht antipsychotisch wirksam. Die Halbwertszeit von Clozapin beträgt etwa 14 Stunden (44, 45). Der Abbau erfolgt über die Enzyme CYP1A2 (30 %), CYP2C19 (24 %), CYP3A4 (22 %), CYP2C9 (12 %) und CYP2D6 (6 %) (46). Vor allem die CYP1A2-Hemmung oder -induktion können zu klinisch relevanten Veränderungen des Clozapinspiegels führen (46, 47).

Besonders bedeutsam sind die Hemmung durch das CRP z.B. bei Infekten (48-50) und durch Koffein (47) sowie die Induktion durch polzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe in Zigarettenrauch (47). Bei Zigarettenkarenz normalisiert sich die CYP1A2-Aktivität nach ca. drei Tagen (51), was zu einem Anstieg des Clozapinspiegels bis in toxische Bereiche führen kann. Nikotinplaster und E-Zigaretten weisen kein vergleichbares Interaktionspotential auf (13, 52-55).

In seltenen Fällen kann ohne erkennbare Ursache auch bei hohen Dosen kein suffizienter Clozapinspiegel erreicht werden (rapid metabolizer Status) (56-58). Dann kommt eine Augmentation mit Fluvoxamin in Frage (59-61). Aufgrund starker CYP1A2-Inhibition steigert die Gabe von 25-50 mg Fluvoxamin den Clozapinspiegel innerhalb von ca. 2 bis 4 Wochen (62-64) um das ca. 5-10fache (60, 63, 65) und verdreifacht die Halbwertszeit (64). Essentiell sind bei einer solchen Augmentation besonders engmaschige Blutspiegelkontrollen und Überprüfung von Nebenwirkungen sowie kurzfristige Dosisanpassungen (13).

Die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) empfiehlt generell im Hinblick auf Patientensicherheit und Therapieerfolg eine routinemäßige Kontrolle des Clozapinspiegels (höchster Empfehlungsgrad) (13). Bei Therapieresistenz wird ein Clozapinspiegel zwischen 350 und 600 ng/ml empfohlen (66). Bei Werten über 600 ng/ml steigt das Risiko für Nebenwirkungen (67). Bei Werten über 1000 ng/ml beginnt der toxische Bereich, eine sofortige angemessene Dosisreduktion und eine verschärfte Pharmakovigilanz sind hier obligatorisch. Der kurzfristig vital bedrohliche Bereich liegt bei einem Clozapinspiegel von 2000 ng/ml (68, 69). Bei Intoxikationen mit Clozapin tritt wegen seines ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufs und der verlängerten Darmpassage das Maximum der Intoxikationssymptome erst verzögert auf (70).

INTERAKTIONEN

Besonders relevante pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen für Clozapin sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst. Nach Möglichkeit sollte eine Umstellung der interagierenden Substanz erfolgen.

Tabelle 1 Pharmakokinetische Interaktionen

CYP-Induktoren	CYP-Inhibitoren
Omeprazol (71)	SSRI (v.a. Fluvoxamin und Fluoxetin; Sertralin nur in hohen Dosierungen) (47, 71)
Carbamazepin (67, 72)	Chinolone (z.B. Ciprofloxacin) (47, 71)
Johanniskraut (67)	Makrolide (z.B. Erythromycin) (71)
Polyzyklische Kohlenwasserstoffe (Zigarettenrauch) (71)	Koffein (47)
	Ethinylestradiol (47, 71)
	Propranolol (73)

Tabelle 2 Pharmakodynamische Interaktionen

Folge der Interaktion	Besonders relevante Substanzen
Hypotonie	trizyklische Antidepressiva (TZA), Antihypertensiva (z.B. Propranolol, ACE-Hemmer) (74)
Sedierung	Benzodiazepine, Antihistaminika (z.B. Promethazin), Alkohol, TZA, Opioide (74)
Anticholinerge gastrointestinale Nebenwirkungen (u.a. Obstipation, Ileus)	TZA, Anticholinergika, Cave: Potenzierung gastrointestinaler Nebenwirkungen durch Opioide (74)
Andere anticholinerge Nebenwirkungen (u.a. Delir, Tachykardie)	TZA, Anticholinergika, Opioide, Antihistaminika (z.B. Promethazin) (45, 74)
Hämatologische Veränderungen	Carbamazepin, Metamizol, TZA, Mirtazapin, Bupropion, Valproat, Carbimazol, Zytostatika, Chloramphenicol, Sulfonamide, Cotrimoxazol (45, 74-77)
Reduktion der zerebralen Krampfschwelle	Bupropion, Lithium, TZA (45, 74)
QT-Verlängerung	Makrolide (z.B. Erythromycin), Chinolone (z.B. Moxifloxacin), TZA (78)
Myokarditis	Valproat (45)

PHARMAKODYNAMIK

Clozapin ist Antagonist an Dopamin-D1- bis -D5-Rezeptoren (79). Das nahezu vollständige Fehlen extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen wird darauf zurückgeführt, dass Clozapin bereits nach kurzer Bindung an striatalen D2-Rezeptoren wieder dissoziiert („loose binding“-Hypothese) (80). Klinisch besonders bedeutsam sind die vielfältigen cholinergen und anticholinergen Effekte (79, 81). Weiterhin werden u.a. auch das serotonerge (82, 83) und das histaminerge System (82, 83) beeinflusst. Die Ursachen für die besondere Effektivität von Clozapin sind bislang nicht bekannt.

VORGEHEN BEI NON-RESPONDERN

Eine Erfolgsevaluation der Clozapintherapie sollte nach drei Monaten erfolgen, bei im Vordergrund stehender Negativsymptomatik nach vier Monaten, da die volle Wirkung erst zu diesem Zeitpunkt beurteilt werden kann (84). Die Häufigkeit einer insuffizienten Clozapinresponse trotz eines Blutspiegels im empfohlenen Bereich (Ultra-Therapieresistenz) liegt bei ca. 40 % (11, 84, 85). Bei Ultra-Therapieresistenz werden gezielte Augmentationsstrategien unter Fortsetzung der Clozapintherapie empfohlen (Tabelle 3) (84).

Tabelle 3 Empfohlene Maßnahmen bei Ultra-Therapieresistenz

Dominierende Symptomatik	Empfohlene Maßnahmen bei Ultra-Therapieresistenz (84)
Positivsymptomatik und kombinierte Negativ- und Positivsymptomatik	<ul style="list-style-type: none"> • Elektrokonvulsionstherapie (EKT) • Verstärkte kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und psychosoziale Interventionen • Augmentation mit Amisulprid oder Aripiprazol
Negativsymptomatik	<ul style="list-style-type: none"> • Verstärkte KVT und psychosoziale Interventionen • Antidepressiva (v.a. SSRI) • Stimmungsstabilisierer (kein Valproat) • EKT
Suizidalität	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmungsstabilisierer (Lithium oder Lamotrigin, kein Valproat) • Antidepressivum • EKT
Aggressives Verhalten	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmungsstabilisierer (kein Valproat) • weiteres Antipsychotikum

HÄUFIGE UND SELTENE UAWS

Aufgrund der relativ hohen Nebenwirkungsrate sind in der Clozapintherapie eine umfassende Pharmakovigilanz und ein frühzeitiges und konsequentes Nebenwirkungsmanagement von besonderer Wichtigkeit. Dies betrifft insbesondere den Umgang mit dem Risiko metabolischer Veränderungen. Unabhängig von ihrer Medikation haben Patienten, die unter einer psychischen Erkrankung leiden, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms (86-88). Für Clozapin wird die Prävalenz eines metabolischen Syndroms auf ca. 50 % geschätzt (89, 90). Eine Gewichtszunahme kann insbesondere zu Therapiebeginn auftreten (91, 92). Dies unterstreicht die Bedeutung frühzeitiger gewichtsstabilisierender Interventionen sowie regelmäßiger Kontrollen von Körpergewicht und metabolischen Parametern (Tabelle 4) (90, 93).

Um das kardiovaskuläre Risiko zu senken, sollten die Patienten zu mediterraner Ernährung, Sport sowie Zigarettenkarenz motiviert werden (94, 95). In zweiter Linie kommt die off-label Verordnung von Substanzen zur Förderung der Gewichtsreduktion bzw. Stabilisierung des Gewichts in Frage, wobei für Metformin die beste Evidenz besteht (96-98).

Die Gefahr einer Myokarditis ist in den ersten vier Wochen nach Therapiebeginn am größten. Da diese Nebenwirkung mindestens so häufig ist wie Leukopenie und Agranulozytose, sollte ein engmaschiges Myokarditis-Screening obligatorisch sein (45). Das Agranulozytoserisiko sinkt ca. sechs Monaten nach Therapiebeginn (99). Dies sollte bei der Behandlung von schweren somatischen Erkrankungen mit Medikamenten, bei denen ein relevantes Risiko für Blutbildveränderungen besteht, berücksichtigt werden. Der Einsatz solcher Medikamente sollte nicht grundsätzlich ausgeschlos-

sen, sondern nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung unter engmaschigen Blutbildkontrollen möglichst außerhalb des o.g. Zeitfensters initiiert werden. Zu beachten ist auch, dass die benigne ethnisch bedingte Neutropenie (BEN) keine Kontraindikation für Clozapin darstellt (100).

Außerordentlich wichtig für die klinische Praxis ist, dass die Gefahr durch eine nicht erkannte oder unzureichend behandelte gastrointestinale Hypomotilität mit Obstipation und daraus entstehende potentielle letale Komplikationen in Form von Subileus und Ileus größer ist als die durch Agranulozytose oder Myokarditis (101, 102). Die Wahrscheinlichkeit einer Obstipation unter Clozapin ist wesentlich höher als für Agranulozytose oder Myokarditis. Hierbei spielt neben der klaren Dosisabhängigkeit auch Polypharmazie – insbesondere die kumulative anticholinerge Load – eine wichtige Rolle. Obstipation ist aber durch Anpassungen von Ernährung und Lebensstil und ggf. den leitliniengerechten Einsatz von Laxantien gut beherrschbar.

Das erhöhte Risiko für Pneumonien ist eine weitere äußerst relevante Nebenwirkung insbesondere zu Beginn der Therapie mit Clozapin, welche über einen CRP-vermittelten Anstieg des Clozapinspiegels weitere Komplikationen nach sich ziehen kann. Das bei Patienten mit Schizophrenie besonders stark erhöhte Mortalitätsrisiko durch Pneumonien und andere pulmonale Erkrankungen (103) verdeutlicht die Wichtigkeit einer effektiven Prävention, für welche die frühzeitige und konsequenten Behandlung der Hypersalivation eine zentrale Rolle spielt. Weiterhin ist unbedingt auf einen suffizienten Impfschutz gegen Influenza und COVID-19 zu achten – auch, weil für beide Infektionskrankheiten bei Patienten mit Schizophrenie ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht (103, 104).

Trotz des insgesamt erhöhten Nebenwirkungsrisikos sollte wegen der überlegenen Wirkung von Clozapin ein dauerhaftes Absetzen die Ultima Ratio sein und sich möglichst auf Myokarditis und Agranulozytose beschränken (105, 106).

Tabelle 4 Nebenwirkungsmanagement

Unerwünschte Wirkungen	Monitoring	Management
Metabolisches Syndrom*	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Screening • BMI-/Gewichtskontrollen: Monat 1/2/3/6 und dann jährlich (107) • Lipide, Diabetes-Screening: Monat 1/3/6, dann vierteljährlich (45) • Ein vorbestehender Diabetes mellitus ist meist gut einstellbar und daher keine Kontraindikation (108) 	<p><u>Nicht-pharmakologische Maßnahmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Psychotherapiegestützte Lifestyle-Änderungen • bei Erfolglosigkeit Kombination mit pharmakologischen Maßnahmen <p><u>Pharmakologische Maßnahmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung einer arteriellen Hypertonie (Antihypertensivum) und Dyslipidämie (Statin) • Bei Gewichtszunahme $\geq 7\%$ des Ausgangsgewicht, BMI ≥ 25 zur Gewichtsreduktion (früher Beginn sinnvoll) (45): <ul style="list-style-type: none"> ○ Metformin (off-label): Empfehlungsrad A (12, 96, 109)

<p>Hypersalivation (erhöht Pneumonierisiko)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese 	<ul style="list-style-type: none"> • tagsüber zuckerfreie Kaugummis (Förderung des Schluckaktes), nachts Oberkörperhochlagerung (110) • Pirenzepin (z.B. 25-100 mg/d); Cave: ggf. vermehrte Obstipation (12, 45, 111) • Alternativ Atropin-Tropfen s.l., Ipratropium-Spray s.l. (111) • Injektion von Botulinumtoxin (Incobotulinumtoxin A) in die Speicheldrüsen (12, 112-117)
<p>Sinustachykardie (118, 119)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • regelmäßige Vitalparametermessungen (66) 	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline: 12-Kanal-Ruhe-EKG, 24-Stunden-EKG, ggf. Belastungs-EKG, TTE, Laborkontrolle angelehnt an Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (120) • Kardioselektive Betablocker bzw. bevorzugt Ivabradin (da keine depressiogene Wirkung, keine Hypotonie, keine Bronchospasmen) (12, 45, 118, 121, 122)

Obstipation, paralytischer Ileus, gastro-intestinale Pseudoobstruktion* (123, 124)	<ul style="list-style-type: none">• Monitoring, Stuhltagebuch (45)	<ul style="list-style-type: none">• körperliche Aktivität, Steigerung der Flüssigkeitsaufnahme, ballaststoffreiche Ernährung (12, 45)• Absetzen nicht-essentieller Anticholinergika• Abführende Maßnahmen in Anlehnung an S2k-Leitlinie <i>Chronische Obstipation</i> (125)
--	--	---

<p>Hämatologische Veränderungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie (Leukozyten < 4/nl) vs. Neutropenie (neutrophile Granulozyten < 1,5/nl) vs. Granulozytopenie (neutrophile Granulozyten 500/μl – 1000/μl) vs. Agranulozytose (neutrophile Granulozyten < 0,5/nl) (126) • Monitoring von Differentialblutbild: Baseline, 1x/Woche (Woche 1-18), dann monatlich, nach Absetzen für weitere 4 Wochen (45, 126) • Leukozyten 3-3,5/nl und neutrophile Granulozyten 1,5-2/nl: Monitoring 2x/Woche (45) • BEN: keine absolute Kontraindikation (45, 126) • auch regelmäßiges Monitoring von Thrombozyten und eosinophilen Granulozyten (45) • in den meisten Fällen handelt es sich um transiente, harmlose Veränderungen (94) 	<ul style="list-style-type: none"> • Agranulozytose: Clozapin absetzen, Infektprävention, ggf. G-CSF/GM-CSF-Substitution (12) • Thrombozytopenie von < 50/nl: Clozapin absetzen • Eosinophile Granulozyten > 3/nl: Clozapin absetzen (Cave: Myokarditis, Pancreatitis, Vorbote für Agranulozytose, DRESS-Syndrom); Wiederbeginn erst bei Werten < 1/nl (45)
-------------------------------------	--	---

Sedierung* (127)	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • meist nur transient (127) 	<ul style="list-style-type: none"> • niedrigst-mögliche Dosis (12) • abendliche/nächtliche Gabe bevorzugen • Vermeidung anderer sedierender Medikamente (45)
Myokarditis (128)	<ul style="list-style-type: none"> • Risikofaktoren: in den ersten 4 Wochen; zu schnelle Titrierung (> 25mg/d), höheres Alter, Valproat (129) • Monitoring (auch als Baseline) auf: (unspezifische) grippeartige Symptome, Dyspnoe, Diarrhö, Fieber; CRP-Anstieg um ≥ 10fache des oberen Grenzwerts (OGW), Pulsanstieg ≥ 20-30/Min, Hinweise für linksventrikuläre Funktionsstörungen/Perikarderguss/kardiale Wandbewegungsstörung (130), EKG-Veränderungen, Troponin T-Anstieg (2x OGW) (45, 131), Anstieg CK-MB und eosinophiler Granulozyten (teilweise verzögert) (132) 	<ul style="list-style-type: none"> • Laborkontrollen inkl. Differentialblutbild, CRP und Troponin T in den ersten 4 Wochen (45, 132) • Vor Clozapin-Initiierung und bei klinischem Verdacht NT-proBNP (133) • Clozapin absetzen • Gabe von ACE-Hemmer (134) • je nach Schwere intensivmedizinische Behandlung (45, 135) • in der Regel Restitutio ad integrum, wenn o.g. Maßnahmen frühzeitig ergriffen werden, was durch das Monitoring gewährleistet ist, bzw. Besserung der Symptomatik innerhalb von 5 Tagen (45)

QT-Verlängerung*	<ul style="list-style-type: none"> • EKGs: nach Abschluss des Myokarditis-scrennings mindestens vierteljährlich (45) • Berechnung der korrigierten QT-Zeit mit einer geeigneten Formel (z.B. Formel nach Fridericia statt Bazett) (136) 	<ul style="list-style-type: none"> • Möglichst Vermeidung weiterer QT-Zeit-verlängernder Medikamente (136, 137) • langsames Titrieren bzw. ggf. Dosisreduktion (136, 137) • Vermeiden von Hypokaliämie und Hypomagnesiämie • ggf. orale Magnesiumsubstitution (136) • Myokarditisausschluss (136)
Epileptische Anfälle*	<ul style="list-style-type: none"> • EEG als Baseline, nach Monat 3, dann alle 6 Monate (45) • neben Dosisabhängigkeit (bei hohen Dosierungen) auch Abhängigkeit von der Titrationsgeschwindigkeit (bei niedrigen Dosierungen) (45, 47, 138) • Vorbeschriebene Epilepsie: keine absolute Kontraindikation (45, 139) 	<ul style="list-style-type: none"> • ggf. Dosisreduktion um bis zu 50 % • Hinzunahme eines Antikonvulsivums wie Lamotrigin, Gabapentin, Pregabalin, ggf. besser Lacosamid (Cave: Neutropenie) (45, 138-141)
Zwangssymptome* (142, 143)	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • auch Abhängigkeit von Therapiedauer (144) 	<ul style="list-style-type: none"> • SSRI, KVT, ggf. Aripiprazol oder Dosisreduktion (45, 144)

Akathisie* (45, 145-147)	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese: hierbei beachten, dass sich eine Akathisie nicht nur in Form der typischen von außen sichtbaren Sitzunruhe zeigt – möglich ist auch u.a. eine im Vordergrund stehende innere Anspannung, Ruhelosigkeit sowie sichtbare andere motorische Auffälligkeiten (148) 	<ul style="list-style-type: none"> • Propranolol (30-120 mg) – Cave: Interaktionspotential (73, 146, 149) • Mirtazapin (7,5-15 mg) (146, 149)
Pneumonie	<ul style="list-style-type: none"> • durch Hypersalivation 	<ul style="list-style-type: none"> • Maßnahmen zur Prävention der Hypersalivation (150-152) • Im Falle einer Pneumonie sollte die Dosis angepasst, das Monitoring erweitert und im Rahmen der antiinfektiven Behandlung Interaktionen beachtet werden (45, 153) • Konsequente Impfung gegen Influenza und COVID-19

<p>Weitere: Hepatitis, Nephritis, Pankreatitis (154, 155), Delir, Enuresis, MNS (45), DRESS-Syndrom (156, 157)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese, Laborkontrollen, klinische Beurteilung (158) • Cave Delir: v.a. durch Clozapin aber auch teils bei plötzlichem Absetzen (158, 159) • MNS: Sehr selten, Clozapin i.d.R. nach MNS Medikament der Wahl (160-162) • DRESS-Syndrom: regelmäßige Laborkontrollen (u.a. eosinophile Granulozyten, Lymphozyten) (156, 157) 	<ul style="list-style-type: none"> • Enuresis: keine späte Flüssigkeitsaufnahme am Abend, festgelegte Blasenentleerungszeiten, ggf. Desmopressin (45, 163, 164) • Hepatitis, Pankreatitis, Nephritis: sehr selten, in der Regel benigne, bei Auftreten Clozapin absetzen, Behandlung der entsprechenden aufgetretenen Nebenwirkung (45, 155, 165) • Delir: Clozapin pausieren, Behandlung des Delirs (45) • DRESS-Syndrom: Clozapin absetzen. symptomatische Behandlung (z.B. antipyretisch), Antihistaminika, ggf. immunsuppressive Therapie (Kortikosteroide / Immunglobuline) (156, 157). Risiko erhöht durch Lithium, aromatische Antikonvulsiva, Valproat)
<p>* dosisabhängige unerwünschte Wirkung</p>		

0 **EINFLUSS AUF MORTALITÄT**

1 Trotz seiner zuvor beschriebenen Nebenwirkungen insbesondere im metabolischen
2 Bereich senkt Clozapin sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskuläre
3 Mortalität signifikant stärker als andere Antipsychotika (21, 37). Diese Daten sind vor
4 dem Hintergrund der erheblichen Zahl somatischer Komorbiditäten und der damit
5 verbundenen generell deutlich erhöhten Mortalität bei Schizophrenie besonders rele-
6 vant (166, 167). Sie sind ein wichtiges Argument für einen häufigeren Einsatz von
7 Clozapin und unterstreichen zugleich die Therapiesicherheit (168). Als Gründe für
8 diesen positiven Effekt von Clozapin auf die Mortalität werden die überlegene Reduk-
9 tion von Positivsymptomen, die rezidivprophylaktische Wirkung, die Reduktion der
10 Suizidalität, die erhöhte Adhärenz – auch bezüglich der Behandlung somatischer Er-
11 krankungen – der häufiger mögliche Verzicht auf Polypharmazie, aber auch die unter
12 Clozapin durchgeführte Pharmakovigilanz angesehen.

13

14 **INDIKATIONSSTELLUNG**

15 Bei der Indikationsstellung für eine Therapie mit Clozapin sollte man aus den ge-
16 nannten Gründen nicht zurückhaltend sein, sondern sich eng an den Therapieresis-
17 tenzkriterien und den entsprechenden Leitlinienempfehlungen orientieren. Aufgrund
18 des kumulativen Therapieresistenz-Risikos von 30 % im Krankheitsverlauf mit einem
19 deutlichen Gipfel während der ersten Episode ist es aus unserer Sicht entscheidend,
20 diese Verlaufsform bereits ab Therapiebeginn mitzudenken und Diagnostik und Be-
21 handlung so gestalten, dass eine Therapieresistenz frühzeitig erkannt und Clozapin
22 als dann wirksamste Therapieoption evident wird.

23 Dagegen ist umso mehr Umsicht in der Einstellung der Patienten mit einer vorsichti-
24 gen Dosissteigerung von maximal 25 mg pro Tag sowie einem klaren Fokus auf das

25 Nebenwirkungsmanagement erforderlich. Auch wenn laut Fachinformation eine Stei-
26 gerung von 50 mg pro Tag möglich ist, sollte hiervon insbesondere vor dem Hinter-
27 grund des erhöhten Myokarditisrisikos bei rascher Eindosierung und der sedierenden
28 Komponente abgesehen werden. Dabei ist auch die klare Empfehlung der AWMF
29 S3-Leitlinie Schizophrenie zu betonen, gemäß der wegen der deutlich besseren Evi-
30 denz Clozapin jeder Form von antipsychotischer Kombinationstherapie vorzuziehen
31 ist (12). Zudem ist die Behandlung mit Clozapin in vielen Fällen die entscheidende
32 Voraussetzung für Drogenabstinenz, Integration in ein angemessenes Wohnumfeld
33 und eine suffiziente Behandlung somatischer Erkrankungen. Seitens der Behandler
34 sollten deswegen auch gravierende Probleme in diesen Bereichen nicht per se als
35 Therapiehindernis betrachtet werden. Patientenbefragungen zeigen zudem, dass der
36 Großteil der Patienten, die erfolgreich mit Clozapin behandelt wurden, zufrieden mit
37 der Verordnung sind und auch angeben, dass für sie der Aspekt der überlegenen
38 Wirksamkeit wesentlich bedeutsamer ist als die erforderlichen Pharmakovigilanz-
39 Maßnahmen (9, 169) und auch wichtiger als mögliche Nebenwirkungen (169, 170).
40 Angesichts dieser hohen Patientenzufriedenheit besteht seitens der Behandler somit
41 die Gefahr, die negative Haltung von Patienten gegenüber Clozapin deutlich zu über-
42 schätzen.

43 Zusammenfassend sollte allen prinzipiell in Frage kommenden Patienten Clozapin
44 angeboten werden (29, 171). Hierbei sollten die besondere Wirksamkeit und Patien-
45 tenzufriedenheit sowie die positiven Auswirkungen auf Lebensqualität, Funktionsni-
46 veau und Mortalität betont werden. Weiterhin sollte die hohe Sicherheit der Therapie
47 durch die begleitende Pharmakovigilanz betont werden ebenso wie die Vielzahl an
48 Möglichkeiten für das Management anderer Nebenwirkungen.

AUSBLICK

Trotz aller genannter Vorteile und Leitlinienempfehlungen besteht bei Clozapin wie bei keinem anderen Psychopharmakon eine eklatante Diskrepanz zwischen Effektivität und Verwendungshäufigkeit. Dies gilt auch für Deutschland; für den Zeitraum 2010–2014 lag hier die Clozapin-Behandlungsprävalenz konstant bei 95/100.000 Einwohner (172). Legt man eine TRS-Prävalenz von etwa 200–230/100.000 Einwohner zugrunde, erhält somit weniger als die Hälfte der Betroffenen eine leitliniengerechte Therapie mit Clozapin. Deswegen bedarf es dringend Studien, die für das deutsche Gesundheitssystem die spezifischen Ursachen der unzureichenden Leitlinienimplementierung und Ansatzpunkte für Interventionen zu deren Verbesserung ergründen.

Die hier dargestellte Datenlage unterstreicht nachdrücklich den zentralen Stellenwert von Clozapin bei TRS und die Rationale für eine rechtzeitige und konsequente Anwendung. Clozapin sollte keinesfalls als Ultima Ratio in der Therapie der TRS angesehen werden. Zudem ist die Anwendung früher in der Behandlung (second-line) in Diskussion und wird wissenschaftlich untersucht (28). Vor dem Hintergrund des Stellenwerts, welche positive Einflüsse auf die Mortalität zu Recht in anderen medizinischen Disziplinen wie der Kardiologie und Onkologie haben, sollte dieser Aspekt auch bei der Entscheidung für Clozapin eine größere Rolle spielen. Seine Wirksamkeit ist nach unserer eigenen klinischen Erfahrung zudem so ausgeprägt und umfassend, dass man unabhängig von der dargestellten Evidenz bei konsequentem, leitliniengerechtem Einsatz kurz- bis mittelfristig durch die klinische Praxis selbst überzeugt werden sollte. Hierin dürfte man nicht zuletzt auch die durch bemerkenswert hohe Patientenakzeptanz bestärkt werden.

DANKSAGUNG

Wir danken Frau Prof. Dr. Martina Hahn für Kommentare zu dem vorliegenden Manuskript.

INTERESSENSKONFLIKTE

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

REFERENZEN

1. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76.
2. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990—2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry.* 2015;15(1):193.
3. World Health O. The World health report : 2001 : Mental health : new understanding, new hope. Geneva: World Health Organization; 2001.
4. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2014;16(4):505-24.
5. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S, et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(2).
6. Meltzer HY. Treatment-Resistant Schizophrenia - The Role of Clozapine. *Current Medical Research and Opinion.* 1997;14(1):1-20.
7. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, Lindenmayer J-P, Agid O, Marder SR, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *npj Schizophrenia.* 2020;6(1):1.
8. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9657):31-41.
9. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006;32(4):715-23.
10. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry.* 2006;163(4):600-10.
11. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry.* 2017;174(3):216-29.
12. Leitliniengruppe DeVHfrd. S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung. 2019;Version 1.0.

13. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62.
14. McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, Donocik J, Gobjila C, Jauhar S, et al. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(1):39-46.
15. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Molecular Psychiatry*. 2021.
16. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, Patel MX, MacCabe JH, Howes OD, et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med*. 2017;47(11):1981-9.
17. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Kolliakou A, et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychological Medicine*. 2016;46(15):3231-40.
18. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):518-26.
19. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-blind Comparison With Chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*. 1988;45(9):789-96.
20. Mizuno Y, McCutcheon RA, Brugger SP, Howes OD. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(4):622-31.
21. Wagner E, Sifakis S, Fernando P, Falkai P, Honer WG, Röhl A, et al. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):487.
22. Reid WH, Mason M. Psychiatric hospital utilization in patients treated with clozapine for up to 4.5 years in a state mental health care system. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(4):189-94.
23. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2016;173(2):166-73.
24. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011;168(6):603-9.
25. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jendryas E, et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):686-93.
26. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *Bmj*. 2006;333(7561):224.
27. Agid O, Arenovich T, Sajeew G, Zipursky RB, Kapur S, Foussias G, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(11):1439-44.
28. Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M, et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMISE): a three-phase switching study. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(10):797-807.
29. Yoshimura B, Yada Y, So R, Takaki M, Yamada N. The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Research*. 2017;250:65-70.

30. Griffiths K, Millgate E, Egerton A, MacCabe JH. Demographic and clinical variables associated with response to clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2021;51(3):376-86.
31. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10202):939-51.
32. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8):2087.
33. Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2001;15(2):127-35.
34. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82-91.
35. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005;73(2-3):139-45.
36. Meltzer H. Clozapine: Balancing Safety with Superior Antipsychotic Efficacy. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 2012;6:134-44.
37. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry*. 2020;19(1):61-8.
38. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(9):1351-71.
39. Patchan K, Vyas G, Hackman AL, Mackowick M, Richardson CM, Love RC, et al. Clozapine in Reducing Aggression and Violence in Forensic Populations. *Psychiatr Q*. 2018;89(1):157-68.
40. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia bulletin*. 2010;36(1):71-93.
41. Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, McEvoy J, et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2001;52(11):1510-4.
42. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical Antipsychotic Agents in the Treatment of Violent Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(6):622-9.
43. Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):637-43.
44. Jann MW, Grimsley SR, Gray EC, Chang WH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine. *Clin Pharmacokinet*. 1993;24(2):161-76.
45. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie 2021.
46. Olesen OV, Linnet K. Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(8):823-32.
47. Thorn CF, Müller DJ, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(9):214-22.
48. Clark SR, Warren NS, Kim G, Jankowiak D, Schubert KO, Kisely S, et al. Elevated clozapine levels associated with infection: A systematic review. *Schizophrenia Research*. 2018;192:50-6.
49. de Leon J, Diaz FJ. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003;27(6):1059-63.
50. Leung JG, Nelson S, Takala CR, Gören JL. Infection and Inflammation Leading to Clozapine Toxicity and Intensive Care: A Case Series. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(6):801-5.

51. Faber MS, Jetter A, Fuhr U. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;97(3):125-34.
52. Hukkanen J, Jacob P, 3rd, Peng M, Dempsey D, Benowitz NL. Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(5):836-8.
53. van der Plas A, Pouly S, Blanc N, Haziza C, de La Bourdonnaye G, Titz B, et al. Impact of switching to a heat-not-burn tobacco product on CYP1A2 activity. *Toxicology Reports*. 2020;7:1480-6.
54. Blacker CJ. Clinical Issues to Consider for Clozapine Patients Who Vape: A Case Illustration. *FOCUS*. 2020;18(1):55-7.
55. Tomko JR, Ahmed N, Kuntz C, Zick J. A Reasonable Alternative to Clozapine in the Chronically Relapsing Smoking Patient? A Retrospective Analysis. *Hosp Pharm*. 2016;51(10):834-40.
56. Jann MW. Do Asians Patients Require Only Half of the Clozapine Dose Prescribed for Caucasians? A Critical Review. *Indian journal of psychological medicine*. 2020;42(1):1-3.
57. Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;47(4):445-9.
58. Zhou SF, Yang LP, Zhou ZW, Liu YH, Chan E. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *Aaps j*. 2009;11(3):481-94.
59. Légaré N, Grégoire C-A, De Benedictis L, Dumais A. Increasing the clozapine: Norclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Medical Hypotheses*. 2013;80(6):689-91.
60. Lu ML, Lane HY, Chen KP, Jann MW, Su MH, Chang WH. Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(8):594-9.
61. Silver H. Fluvoxamine as an adjunctive agent in schizophrenia. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):283-304.
62. Hinze-Selch D, Deuschle M, Weber B, Heuser I, Pollmächer T. Effect of coadministration of clozapine and fluvoxamine versus clozapine monotherapy on blood cell counts, plasma levels of cytokines and body weight. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;149(2):163-9.
63. Polcwiartek C, Nielsen J. The clinical potentials of adjunctive fluvoxamine to clozapine treatment: a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(5):741-50.
64. Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A, Wiesner J, Weigmann H, Härter S, et al. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(1):2-9.
65. Wigard ME, van Gool AR, Schulte PF. [Addition of fluvoxamine to clozapine: theory and practice]. *Tijdschr Psychiatr*. 2013;55(2):113-21.
66. Rubio JM, Kane JM. How and when to use clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2020;141(3):178-89.
67. Stark A, Scott J. A review of the use of clozapine levels to guide treatment and determine cause of death. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(9):816-25.
68. Aldenhoff A-LS, M.; Messer, T. Toxische Clozapin-Plasmaspiegel nach Zigarettenabstinenz. *Nervenheilkunde*. 2008;27(11a):78-9.
69. Hägg S, Spigset O, Edwardsson H, Björk H. Prolonged sedation and slowly decreasing clozapine serum concentrations after an overdose. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(3):282-4.
70. Sparve E, Nordberg P, Forsberg S, Helldén A. Acute Clozapine Intoxication. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009;29(3).
71. Sandson NB, Cozza KL, Armstrong SC, Eckermann G, Fischer BA, Phillips B. Clozapine Case Series. *Psychosomatics*. 2007;48(2):170-5.
72. Spina E, Pisani F, de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacological Research*. 2016;106:72-86.
73. Tóth K, Csukly G, Sirok D, Belic A, Kiss Á, Háfra E, et al. Potential Role of Patients' CYP3A-Status in Clozapine Pharmacokinetics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(7):529-37.

74. Bleakley S, Taylor D. Clozapine Handbook: Lloyd-Reinhold Communications; 2013.
75. Lucca J, Madhan R, Ram D, M K. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in psychiatric patients- An empirical study. *Tropical journal of medical research*. 2015;19:29-35.
76. Demler TL, Trigoboff E. Are clozapine blood dyscrasias associated with concomitant medications? *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(4):35-41.
77. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte J-R. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;60(11):821-9.
78. Kratz T, Diefenbacher A. Psychopharmacological Treatment in Older People: Avoiding Drug Interactions and Polypharmacy. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(29-30):508-18.
79. Meltzer HY, Bastani B, Ramirez L, Matsubara S. Clozapine: new research on efficacy and mechanism of action. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1989;238(5-6):332-9.
80. Seeman P. Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(1):24-9.
81. Schmid CL, Streicher JM, Meltzer HY, Bohn LM. Clozapine Acts as an Agonist at Serotonin 2A Receptors to Counter MK-801-Induced Behaviors through a β Arrestin2-Independent Activation of Akt. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(8):1902-13.
82. Gunes A, Melkersson KI, Scordo MG, Dahl ML. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(1):65-8.
83. Humbert-Claude M, Davenas E, Gbahou F, Vincent L, Arrang JM. Involvement of histamine receptors in the atypical antipsychotic profile of clozapine: a reassessment in vitro and in vivo. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;220(1):225-41.
84. Wagner E, Kane JM, Correll CU, Howes O, Siskind D, Honer WG, et al. Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia -Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophr Bull*. 2020;46(6):1459-70.
85. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry*. 2017;62(11):772-7.
86. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(12):1350-63.
87. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009;24(6):412-24.
88. Ventriglio A, Gentile A, Stella E, Bellomo A. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. *Front Neurosci*. 2015;9:297.
89. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, Olivares T, Williams GC, Tu X, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among Patients Receiving Clozapine. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(7):1273-6.
90. Tso G, Kumar P, Jayasooriya T, Kisely S, Siskind D. Metabolic monitoring and management among clozapine users. *Australasian Psychiatry*. 2016;25(1):48-52.
91. Kelly AC, Sheitman BB, Hamer RM, Rhyne DC, Reed RM, Graham KA, et al. A naturalistic comparison of the long-term metabolic adverse effects of clozapine versus other antipsychotics for patients with psychotic illnesses. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(4):441-5.
92. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(12):1172-6.
93. Lydon A, Vally J, Tummon A, Maher S, Sabri S, McLoughlin J, et al. Routine screening and rates of metabolic syndrome in patients treated with clozapine and long-acting injectable antipsychotic medications: a cross-sectional study. *Irish Journal of Psychological Medicine*. 2021;38(1):40-8.

94. de Filippis R, Gaetano R, Schoretsanitis G, Verde G, Oliveti CA, Kane JM, et al. Clozapine Management in Schizophrenia Inpatients: A 5-Year Prospective Observational Study of Its Safety and Tolerability Profile. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2021;17:2141-50.
95. Lappin JM, Wijaya M, Watkins A, Morell R, Teasdale S, Lederman O, et al. Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients. *Schizophrenia Research*. 2018;199:367-73.
96. Zimbron J, Khandaker GM, Toschi C, Jones PB, Fernandez-Egea E. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of treatments for clozapine-induced obesity and metabolic syndrome. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(9):1353-65.
97. de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):341.
98. Jiang W-L, Cai D-B, Yin F, Zhang L, Zhao X-W, He J, et al. Adjunctive metformin for antipsychotic-induced dyslipidemia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Translational Psychiatry*. 2020;10(1):117.
99. Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(2):101-9.
100. Manu P, Sarvaiya N, Rogozia LM, Kane JM, Correll CU. Benign Ethnic Neutropenia and Clozapine Use: A Systematic Review of the Evidence and Treatment Recommendations. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(7):e909-16.
101. Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, et al. Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study. *EBioMedicine*. 2016;5:125-34.
102. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(5):759-68.
103. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1172-81.
104. Nemani K, Li C, Olfson M, Blessing EM, Razavian N, Chen J, et al. Association of Psychiatric Disorders With Mortality Among Patients With COVID-19. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(4):380-6.
105. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):603-13; quiz 13.
106. Silva E, Higgins M, Hammer B, Stephenson P. Clozapine rechallenge and initiation despite neutropenia- a practical, step-by-step guide. *BMC psychiatry*. 2020;20(1):279-.
107. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(5):410-72.
108. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(3):108-11.
109. Chen CH, Huang MC, Kao CF, Lin SK, Kuo PH, Chiu CC, et al. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(5):e424-30.
110. Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology*. 2006;185(3):265-73.
111. Sockalingam S, Shammi C, Remington G. Clozapine-induced hypersalivation: a review of treatment strategies. *Can J Psychiatry*. 2007;52(6):377-84.
112. Bird AM, Smith TL, Walton AE. Current treatment strategies for clozapine-induced sialorrhea. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):667-75.
113. Gupta S, Khastgir U, Croft M, Roshny S. Management of clozapine-induced sialorrhoea. *BJPsych Advances*. 2020;26(2):106-8.

114. Jost WH, Bäumer T, Laskawi R, Slawek J, Spittau B, Steffen A, et al. Therapy of Sialorrhoea with Botulinum Neurotoxin. *Neurology and Therapy*. 2019;8(2):273-88.
115. Oliveira AFdF, Silva GAdM, Almeida DMX. Application of botulinum toxin to treat sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis patients: a literature review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(3):431-4.
116. Ruiz-Roca JA, Pons-Fuster E, Lopez-Jornet P. Effectiveness of the Botulinum Toxin for Treating Sialorrhoea in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019;8(3):317.
117. Verma R, Anand KS. Botulinum toxin: a novel therapy for clozapine-induced sialorrhoea. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(1):369-71.
118. Caetano J, Delgado Alves J. Heart rate and cardiovascular protection. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;26(4):217-22.
119. Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry*. 2001;179:167-71.
120. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
121. Lally J, Brook J, Dixon T, Gaughran F, Shergill S, Melikian N, et al. Ivabradine, a novel treatment for clozapine-induced sinus tachycardia: a case series. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(3):117-22.
122. Stryker R, Timinsky I, Reznik I, Weizman A, Spivak B. Beta-adrenergic antagonists for the treatment of clozapine-induced sinus tachycardia: a retrospective study. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(5):290-2.
123. Oke V, Schmidt F, Bhattarai B, Basunia M, Agu C, Kaur A, et al. Unrecognized clozapine-related constipation leading to fatal intra-abdominal sepsis - a case report. *Int Med Case Rep J*. 2015;8:189-92.
124. Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, Moore S, Gaughran F, Flanagan RJ, et al. Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):863.
125. DGNM D. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation. 2013.
126. Borrelli EP, Lee EY, Caffrey AR. Clozapine and hematologic adverse reactions: Impact of the Risk Evaluation and Mitigation Strategy program. *Mental Health Clinician*. 2020;10(3):70-5.
127. Ramos Perdigués S, Sauras Quecuti R, Mané A, Mann L, Mundell C, Fernandez-Egea E. An observational study of clozapine induced sedation and its pharmacological management. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(1):156-61.
128. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*. 1999;354(9193):1841-5.
129. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, Wolfe R, McNeil JJ. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophr Res*. 2012;141(2-3):173-8.
130. Curto M, Girardi N, Lionetto L, Ciavarella GM, Ferracuti S, Baldessarini RJ. Systematic Review of Clozapine Cardiotoxicity. *Current Psychiatry Reports*. 2016;18(7):68.
131. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(6):458-65.
132. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ. Evolution of troponin, C-reactive protein and eosinophil count with the onset of clozapine-induced myocarditis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(5):486-7.

133. Beck K, McCutcheon R, Bloomfield MA, Gaughran F, Reis Marques T, MacCabe J, et al. The practical management of refractory schizophrenia--the Maudsley Treatment REview and Assessment Team service approach. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(6):427-38.
134. Shivakumar G, Thomas N, Sollychin M, Takács A, Kolamunna S, Melgar P, et al. Protocol for Clozapine Rechallenge in a Case of Clozapine-Induced Myocarditis. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2019;65(7):448-53.
135. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
136. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc Prolongation by Psychotropic Drugs and the Risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl International*. 2011;108(41):687-93.
137. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse Cardiac Effects Associated With Clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2005;25(1).
138. Pacia SV, Devinsky O. Clozapine - related seizures. Experience with 5,629 patients. 1994;44(12):2247-.
139. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs*. 2015;29(2):101-11.
140. Wong J, Delva N. Clozapine-Induced Seizures: Recognition and Treatment. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2007;52(7):457-63.
141. Rao NP, Sheth S, Varambally S. Lacosamide Precipitated Neutropenia in a Patient with Bipolar Disorder and Comorbid Epilepsy. *Indian journal of psychological medicine*. 2018;40(5):496-7.
142. Lin S-K, Su S-F, Pan C-H. Higher Plasma Drug Concentration in Clozapine-treated Schizophrenic Patients With Side Effects of Obsessive/Compulsive Symptoms. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2006;28(3).
143. Schirmbeck F, Zink M. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a critical review. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(1):88-95.
144. Kim DD, Barr AM, Lu C, Stewart SE, White RF, Honer WG, et al. Clozapine-Associated Obsessive-Compulsive Symptoms and Their Management: A Systematic Review and Analysis of 107 Reported Cases. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2020;89(3):151-60.
145. Cohen BM, Keck PE, Satlin A, Cole JO. Prevalence and severity of akathisia in patients on clozapine. *Biological Psychiatry*. 1991;29(12):1215-9.
146. Hirjak D, Kubera KM, Bienentreu S, Thomann PA, Wolf RC. Antipsychotikaassoziierte motorische Symptome bei schizophrenen Psychosen – Teil 1. *Der Nervenarzt*. 2019;90(1):1-11.
147. Poyurovsky M, Weizman A. Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia: Role of Serotonin 5-HT(2a) Receptor Antagonists. *Drugs*. 2020;80(9):871-82.
148. Kern DS, Lang AE. Acute akathisia. 2015. p. 3-19.
149. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie 2019.
150. Hinkes R, Quesada TV, Currier MB, Gonzalez-Blanco M. Aspiration pneumonia possibly secondary to clozapine-induced sialorrhea. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(6):462-3.
151. Hung GC, Liu HC, Yang SY, Pan CH, Liao YT, Chen CC, et al. Antipsychotic reexposure and recurrent pneumonia in schizophrenia: a nested case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(1):60-6.
152. Yang SY, Liao YT, Liu HC, Chen WJ, Chen CC, Kuo CJ. Antipsychotic drugs, mood stabilizers, and risk of pneumonia in bipolar disorder: a nationwide case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(1):e79-86.
153. de Leon J, Ruan C-J, Verdoux H, Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatr*. 2020;33(2):e100183-e.
154. Bergemann N, Ehrig C, Diebold K, Mundt C, von Einsiedel R. Asymptomatic pancreatitis associated with clozapine. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32(2):78-80.

155. Lally J, al Kalbani H, Krivoy A, Murphy KC, Gaughran F, MacCabe JH. Hepatitis, Interstitial Nephritis, and Pancreatitis in Association With Clozapine Treatment: A Systematic Review of Case Series and Reports. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2018;38(5).
156. de Filippis R, Soldevila-Matías P, De Fazio P, Guinart D, Fuentes-Durá I, Rubio JM, et al. Clozapine-related drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(8):875-83.
157. de Filippis R, Soldevila-Matías P, Guinart D, De Fazio P, Rubio JM, Kane JM, et al. Unravelling cases of clozapine-related Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) in patients reported otherwise: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2021;35(9):1062-73.
158. Das A, Minner R, Krain L, Spollen J. Delirium on clozapine: A tale of friend turned foe-A case report. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2020:0091217420972827.
159. Stanilla JK, de Leon J, Simpson GM. Clozapine withdrawal resulting in delirium with psychosis: a report of three cases. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(6):252-5.
160. Agarwal P, Omoruyi A, Perai KG, MacDaid K, Burton A. Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) on Clozapine with a Potential Atypical Interaction with Paliperidone. *Case Reports in Psychiatry*. 2021;2021:5584104.
161. Karagianis JL, Phillips LC, Hogan KP, LeDrew KK. Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome: two new cases and a review of the literature. *Ann Pharmacother*. 1999;33(5):623-30.
162. Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophrenia research*. 2012;134(2-3):180-6.
163. Dhillon N, Heun R. Nocturnal Enuresis is an Under-recognised Side Effect of Clozapine: Results of a Systematic Review. *GLOBAL PSYCHIATRY*. 2020;2(1):21-30.
164. Young CR, Bowers MB, Jr., Mazure CM. Management of the Adverse Effects of Clozapine. *Schizophrenia Bulletin*. 1998;24(3):381-90.
165. Rodriguez V, Hanley K, Arias AJ, Quattrone D, Kuforiji J, Whiskey E, et al. Successful clozapine rechallenge following recurrent clozapine-associated pancreatitis: a case report. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2020;21(1):35.
166. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295-301.
167. Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(6):492-9.
168. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ, Sutherland AL, Correll CU, de Haan L. Clozapine and Long-Term Mortality Risk in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Studies Lasting 1.1-12.5 Years. *Schizophr Bull*. 2019;45(2):315-29.
169. Taylor D, Shapland L, Laverick G, Bond J, Munro J. Clozapine - a survey of patient perceptions. *Psychiatric Bulletin*. 2000;24:450-2.
170. Hodge K, Jespersen S. Side-effects and treatment with clozapine: a comparison between the views of consumers and their clinicians. *Int J Ment Health Nurs*. 2008;17(1):2-8.
171. Okhuijsen-Pfeifer C, Huijsman EAH, Hasan A, Sommer IEC, Leucht S, Kahn RS, et al. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2018;138(4):281-8.
172. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;136(1):37-51.