

Klozapinin Endikasyon Dışı Kullanımı ve Emniyeti

Nevena DİVAC¹, Igor JAKOVČEVSKI²

ÖZET

Klozapin, esas olarak tedaviye dirençli şizofreni, şizofreni veya şizoafektif bozuklukta tekrarlayan intihar davranışları ve Parkinson psikoza için endike olan bir antipsikotiktir. Ayrıca, bazı duygudurum bozuklukları, kişilik bozuklukları veya travma sonrası stres bozukluğu olan hastalarda endikasyon dışı olarak reçete edilmektedir. Klozapin etkili bir ilaç olmasına rağmen özellikle agranülositoz ile ilgili yan etkilerine dair endişeler nedeniyle yeterince kullanılmamaktadır. Bu araştırmanın amacı, klozapinin endikasyon dışı kullanımına ilişkin bildirilen sonuçları özetlemek ve bu uygulamaların potansiyel risk ve faydalarını analiz etmektir. Onaylanmamış endikasyonlar için ilaç kullanımı anlamına gelen endikasyon dışı reçeteleme, onaylanmış birçok tedavinin etkinliğinin yetersiz olması nedeniyle psikiyatride yaygındır. Klozapin, nispeten düşük dozlarda bile, bipolar bozukluk, sınır kişilik bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu olan hastalarda potansiyel klinik faydalar göstermiştir. Ancak, güvenlik endişeleri nedeniyle endikasyon dışı kullanımı sınırlı kalmaktadır. Klozapin ile ilişkili güvenlik endişeleri arasında agranülositoz, miyokardit, kardiyomiopati, nöbetler ve metabolik sendrom yer almaktadır. Agranülositozun önlenmesi için kan sayımlarının düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir. Miyokardit ve kardiyomiopati, özellikle tedavinin ilk aylarında dikkatli bir kardiyoloji takibi gerektirmektedir. Özellikle yüksek dozlarda nöbetler görülebilmekte olup, kilo alımı, diyabet ve hiperlipidemi dahil olmak üzere metabolik sendrom riski nedeniyle dikkatli takip gerektirmektedir. Kabızlık, hipersalivasyon ve sedasyon gibi diğer yan etkiler de hastanın tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Bu risklere rağmen, dikkatli hasta seçimi, bireyselleştirilmiş doz ve sürekli takip ile, klozapinin endikasyon dışı kullanımlarındaki terapötik potansiyeli daha fazla klinik çalışmalarla kanıtlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Duygudurum bozuklukları, endikasyon dışı reçeteleme, kişilik bozuklukları, klozapin, travma sonrası stres bozukluğu, yan etkiler

ABSTRACT

Off-label Prescribing of Clozapine and Safety

Clozapine is a unique antipsychotic primarily indicated for treatment-resistant schizophrenia, recurrent suicidal behavior in schizophrenia or schizoaffective disorder, and psychotic disorders in Parkinson's disease. It is also prescribed off-label in selected patients with mood disorders, personality disorders, or post-traumatic stress disorder. Despite its efficacy, clozapine is underprescribed due to concerns regarding adverse effects, particularly agranulocytosis. This narrative review aims to summarize the reported results regarding the off-label use of clozapine and analyze the potential risks and benefits of these practices. Off-label prescribing, which involves using medications for unapproved indications, is common in psychiatry due to the insufficient effectiveness of many approved treatments. Clozapine, even at relatively low doses, has shown potential clinical benefits in patients with bipolar disorder, borderline personality disorder, and post-traumatic stress disorder. However, its off-label use remains limited due to safety concerns. The safety concerns associated with clozapine include agranulocytosis, myocarditis, cardiomyopathy, seizures, and metabolic syndrome. The prevention of agranulocytosis, a severe reduction in white blood cells, requires regular monitoring of blood counts. Myocarditis and cardiomyopathy necessitate careful cardiological monitoring, especially during the first month of treatment. Seizures can occur, particularly at higher doses, and metabolic syndrome, including weight gain, diabetes, and hyperlipidemia, requires ongoing management. Other adverse effects such as constipation, hypersalivation, and sedation can also impact patient compliance and quality of life. Despite these risks, with careful patient selection, individualized dosing, and continuous monitoring, the therapeutic potential of clozapine in off-label indications warrants further exploration in clinical trials.

Keywords: Adverse effects, clozapine, mood disorders, off-label prescribing, personality disorders, post-traumatic stress disorder

Atf için: Divac N, Jakovcevski I (2025) Clozapine Off-label Prescribing and Safety. *Türk Psikiyatri Derg* 36:484–492. <https://doi.org/10.5080/u27655>

Geliş Tarihi: 16.12.2024, **Kabul Tarihi:** 23.04.2025, **Çevrim İçi Yayın Tarihi:** 27.08.2025

¹Prof. Belgrad Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, Belgrad, Sırbistan. ²Okutman, Anatomi ve Klinik Morfoloji Enstitüsü, Witten Herdecke Üniversitesi, Witten, Almanya

Nevena Divac, e-posta: nevena.divac@med.bg.ac

GİRİŞ

Endikasyon dışı reçeteleme, bir ilacın onaylanmamış bir tanı için veya onaylanmamış bir yaş grubunda, doz veya uygulama yolu ile kullanılması olarak tanımlanmaktadır (EMA 2025). Belirli endikasyonlar ve/veya yaş grupları için randomize klinik çalışmalara dayalı kanıt eksikliği ve psikiyatrik tanı kategorilerinin çoğu için onaylanmış ilaçların bulunmaması nedeniyle endikasyon dışı ilaç kullanımı psikiyatride çok yaygındır, bazı çalışmalara göre psikiyatrların %65'i tarafından ilaçlar endikasyon dışı kullanılmıştır (Devulapalli ve Nasrallah 2009, Kharadi ve ark. 2015). Ayrıca ölümcül veya yaşamı tehdit eden durumlarda bu yaklaşım yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yaygın bir uygulama olmasına rağmen, endikasyon dışı reçeteleme tıbbi, etik, ekonomik ve mevzuata ilişkin birçok sorunu beraberinde getirmektedir. Herhangi bir düzenleyici kurum tarafından yasaklanmamış olup bilimsel verilere ve klinik yargıya dayalı olarak ve dolandırıcılık niyeti olmadan hastaların yararına uygulanmalıdır (Wittich ve ark. 2012). Genel olarak, endikasyon dışı reçeteleme kontrendike veya yasadışı bir kullanım anlamına gelmemekte olup çoğu ülkede veya yerel kuruluşlarda doktorlar ilaçları onaylanmamış diğer amaçlar için kullanmakta yasal olarak özgürdür (Van Norman 2023, FDA 2011). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), “İyi tıbbi uygulamalar ve hastanın yüksek yararı, hekimlerin yasal olarak mevcut ilaçları, biyolojik ürünleri ve cihazları en iyi bilgi ve yargılarına göre kullanmalarını gerektirir” diyerek endikasyon dışı reçetelemeyi desteklemektedir (FDA 2011).

Bununla birlikte, birçok tıbbi uygulama hatası ve ihmal vakası endikasyon dışı ilaç kullanımından kaynaklanmaktadır (Wittich ve ark. 2012). Ayrıca etik ilkeler, hekimlerin her zaman en etkili ve güvenli tedavi seçeneklerini göz önünde bulundurmaları gerektiğini ifade etmektedir. Endikasyon dışı reçeteleme durumunda onaylı endikasyonlara ilişkin güvenlik verilerine dayanmak bu verilerin onaylı endikasyona odaklanan araştırmalardan elde edilmesi ve diğer durumlar için geçerli olmama riski nedeniyle uygun olmayabilir.

Klozapin, tedaviye dirençli şizofrenide etkili olan ilk antipsikotik olmasının yanı sıra aynı zamanda ekstrapiramidal yan etkilere neredeyse sebep olmayan ilk antipsikotiktir (Divac ve ark. 2014, Kane ve ark. 1988). Klozapinin ayrıca tardif diskinezi ve prolaktin seviyelerinin yükselmesi ile ilişkisi daha düşüktür. Benzersiz reseptör afinitesi nedeniyle atipik olarak sınıflandırılan ilk antipsikotiktir (Divac ve ark. 2014, Farah 2005). Bununla birlikte, klozapinin ciddi bir yan etki olarak agranülositoza neden olması, ilacın üretici tarafından gönüllü olarak geri çekilmesine yol açmış, daha sonra 1989'da yeniden piyasaya sürülmüş ve ardından endikasyonlar ve lökosit sayısının takibi ile ilgili sıkı düzenlemeler getirilmiştir (Hippius 1989, FDA 2018). Avrupa İlaç Ajansı (EMA), klozapini tedaviye dirençli şizofreni hastalarında ve atipik antipsikotikler

de dahil olmak üzere diğer antipsikotik ajanlara karşı ciddi ve tedavi edilemeyen nörolojik advers reaksiyonları olan şizofreni hastalarında ve diğer standart tedavilerin başarısız olduğu Parkinson hastalığının seyri sırasında ortaya çıkan psikotik bozuklukların tedavisi için onaylamıştır (EMA 2022, Divac ve ark. 2016). FDA, klozapini tedaviye dirençli şizofrenide ve aynı zamanda şizofreni veya şizoaffektif bozuklukla ilişkili tekrarlayan intihar davranışı olan hastalarda onaylamıştır (FDA 2024, Correll ve ark. 2022). Avustralya, Japonya ve Kanada gibi bazı ülkeler klozapini yalnızca tedaviye dirençli şizofreni için onaylamıştır (Correll ve ark. 2022, NPS MedicineWise 2023, AA Pharma Inc. 2020, JPMDA 2021). Bu incelemenin amacı doğrultusunda, EMA ya da FDA tarafından klozapin kullanımı için onaylanmış üç endikasyon da dikkate alınacaktır.

Klozapin yukarıda belirtilen endikasyonlar için en etkili tedavi olmasına rağmen, yan etkilerle ilgili endişeler ve takip gereksinimleri nedeniyle hala yeterince kullanılmamaktadır (Ignjatovic Ristic ve ark. 2021, Oloyede ve ark. 2023). Klozapin için potansiyel endikasyonların artırılması muhtemelen aynı faktörlerden etkilenmektedir.

Bu araştırma, klozapinin endikasyon dışı kullanımına ilişkin bildirilen sonuçlarını özetlemekte ve bu uygulamaların potansiyel risk ve faydalarını analiz etmektedir. PubMed ve Google Scholar veri tabanlarında klozapinin endikasyon dışı kullanımını araştıran makaleler ile klozapinin advers ve toksik etkilerini bildiren makaleler taranmıştır. Aramalarda kullanılan anahtar kelimeler şunlardır: klozapin, etiket dışı, duygudurum bozukluğu, bipolar bozukluk, manik, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, advers etkiler, yan etkiler, risk. Anahtar kelimeler AND, OR ve NOT Boole işlemcileriyle birlikte kullanılmıştır. Yalnızca İngilizce dilinde hakemli dergilerde yayınlanan makaleler dikkate alınmıştır. Bu makale için seçilen makalelerden ilgili referanslar da dahil edilmiştir. Konuyla ilgili literatür nispeten az olduğu için veriler anlatsal olarak sentezlenmiştir.

Duygudurum Bozukluklarında Klozapin

Duygudurum bozuklukları arasında bipolar bozukluk (BB), siklotimi, majör depresif bozukluk (MDB), yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu, kalıcı depresif bozukluk ve adet öncesi disforik bozukluk yer almaktadır. Klozapinin etkinliğine ilişkin en fazla sayıda kanıt, özellikle tedaviye dirençli BB (TDBB) ve intiharla ilişkili semptomları olan BB hastalarının tedavisi için mevcuttur (Wilkowska ve Cubala 2019, Costa ve ark. 2020). Bununla birlikte, TDBB'de ek tedavi olarak klozapinin etkileri üzerine yalnızca iki randomize, açık etiketli klinik çalışma yapılmıştır (Delgado ve ark. 2020, Suppes ve ark. 1999). Suppes ve ark. tarafından yayınlanan randomize çalışmalardan biri, tedaviye direnç öyküsü olan 38 hastayı (26'sı bipolar bozukluk ve 12'si şizoaffektif bozukluk) içermektedir. Bu çalışmada klozapin, Hamilton Depresyon

Derecelendirme Ölçeği hariç tüm sonuç ölçütlerinde standart tedaviye kıyasla üstün bulunmuştur. Bu klinik çalışma, klozapinin ruh halini dengeleyici özelliklerini desteklemekte ve kullanımının o zamanki standart tedaviye kıyasla önemli klinik iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Suppes ve ark. 1999). Bir başka çalışmada Kumar ve arkadaşları, psikotik semptomlarla birlikte mani atağı geçiren 40 BB hastasını dahil etmiştir. Yirmi hastada TDBB öyküsü mevcut olup ilgili atakta klozapin başlanmıştır. Kontrol grubuna (tedaviye direnç öyküsü olmayan, n = 20) lityum ve bir antipsikotik başlanmıştır. Araştırmacılar başlangıç ve tedavi sonrası değerlendirmeleri gerçekleştirmiştir. Değerlendirmede, her iki hasta grubunda da başlangıç seviyesine kıyasla iyileşme görülmüş, gruplar arasında anlamlı farklar bulunmamıştır (Kumar ve ark. 2015). Klozapinin TDBB tedavisindeki etkinliğine ilişkin geri kalan kanıtlar natüralistik çalışmalara, vaka serilerine, retrospektif farmakoepidemiolojik çalışmalara ve uzman görüşlerine dayanmaktadır (Tablo 1). Ciapparelli ve arkadaşları, tedaviye dirençli şizofreni, şizoaffectif bozukluk veya psikotik özellikleri olan BB hastalarında klozapinin uzun vadeli etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmıştır. Bu çalışmada, şizoaffectif bozukluğu olan hastalar ve bipolar bozukluğu olan hastalar şizofreni hastalarına kıyasla daha fazla klinik iyileşme göstermiş olmakla birlikte bipolar bozukluğu olan hastalar TDBB olarak sınıflandırılmamıştır (Ciapparelli ve ark. 2003). Yakın tarihli bir vaka serisinde, düşük dozlarda (125 ila 325 mg/gün) klozapinin uzun vadede psikotik atakların sıklığı, intihar davranışı ve sosyo-mesleki işlevsellik açısından faydalı etkiler gösterdiği ve yan etkilerinin kabul edilebilir olduğu TDBB'li dört hasta sunulmuştur (Grover ve Redhu 2023). Benzer şekilde, Fehr ve arkadaşları tarafından bir vaka serisinde analiz edilen hastalarda yaklaşık 160 mg/gün gibi düşük bir doz kullanılmıştır. Bu hastalar arasında, klozapin 3/9'unda çarpıcı, 5/9'unda orta ve 1/9'unda minimal duygudurum stabilizasyonu etkileri göstermiştir. Herhangi bir antidepresan etki görülmemiştir (Fehr 2005).

Hastalığın herhangi bir evresinde BB I, BB II, tanımlanmamış BB veya siklotimi tanısı almış 4032 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, sadece %1,1'i (43 hastanın) herhangi bir zamanda klozapin kullanmıştır (Costa ve ark. 2020). Klozapin ile tedavi edilen hastalar, olanzapin alan bir grup ve her iki ilacı da almayan ek bir grup olmak üzere iki gruba karşılaştırılmıştır. Klozapin kullanımı daha az afektif semptomla ilişkilendirilirken olanzapin kullanımı daha fazla semptomla ilişkilendirilmiştir. Olanzapin kullanan hastaların aksine, klozapin ile tedavi edilen hastaların çalışma esnasında hastaneye kaldırılma olasılığı her iki ilacı kullanan hastalardan daha fazla gözlemlenmemiştir. Bu natüralistik araştırma sırasında güvenlik ve tolere edilebilirlik araştırılmamış olmakla birlikte çalışma sırasında herhangi bir noktada klozapin kullanan hastalar için ölüm kaydedilmemiştir (Costa ve ark. 2020).

Kılınçel ve ark., hastaların yılda dört veya daha fazla atak geçirdiği hızlı döngülü bir BB formunun tedavisinde, günde 25-600 mg (ortalama 180 mg) klozapin ile tedavi edilen 11 kadın ve 2 erkek hastayı retrospektif olarak analiz etmiştir. Klozapin ile tedaviye başlandıktan sonra, depresyonlu gün sayısı, manili gün sayısı, depresif ataklar, manik ataklar, hastaneye yatışlar ve intihar girişimlerinde önemli azalmalar gözlenmiştir (Kılınçel ve ark. 2019).

Sunulan kanıtlara dayanarak, tavsiye düzeyi düşük olsa da bazı kılavuzlar klozapinin bazı dirençli BB formları için dikkate alınmasını önermektedir (Goodwin ve ark. 2016, Barbini ve ark. 1997, Green ve ark. 2000, Aksoy Poyraz ve ark. 2015, Newman ve Newman 2016, Pacchiarotti ve ark. 2020). Yüksek intihar riski ve BB'la ilişkili çok sayıda olumsuz psikososyal sonuç hastalık için daha etkili bir tedavi gerekliliğini ortaya koymaktadır. (Miller ve ark. 2014). Klozapin benzersiz bir etki mekanizmasına ve muhtemelen epigenetik ve nöroplastik etkilere sahiptir. Bu nedenle hastalığın seyri- ni değiştirici etkiler sağlayabileceği beklenebilir (Maletic ve Raison 2014, Wilkowska ve ark. 2019).

BB hastalarının tedavisinde klozapinin güvenliği Li ve arkadaşları tarafından sistematik olarak analiz edilmiştir. Li ve arkadaşlarının (2014) meta-analizinde gösterildiği üzere, klozapinin advers reaksiyonlarının insidansı, şizofreni hastalarına kıyasla BB hastalarında daha düşüktür ve BB'de kullanılan dozlar şizofreniye kıyasla daha yüksektir. Sedasyon (%12), kabızlık (%5,0), siyalore (%5,2), kilo alımı (%4) ve vücut ağrısı/ağrı (%2) BB hastalarında sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları arasında yer almaktadır. Bu belirtiler genellikle ilacın kesilmesini gerektirmemiştir. Lökenopeni (%2), agranülositoz (%0,3) ve nöbet (%0,5) gibi ciddi advers reaksiyonların yüzdesi, yayınlanmış şizofreni literatüründe bildirilenlerden daha düşük görünmektedir (Li ve ark. 2014). Bununla birlikte, randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen sınırlı kanıtlar ve mevcut güvenlik endişeleri, psikiyatristler ve politika yapımcılar için klozapinin BB'de kullanımına ilişkin önemli zorluklar teşkil etmektedir. Güvenilir kanıtlar elde etmek için büyük, kontrollü, iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

Diğer duygudurum bozuklukları ile ilgili olarak, klozapin lehine daha az kanıt mevcuttur. Klozapinin BB tedavisindeki etkinliği üzerine yapılan meta-analizler de manik ataklarda diğer ikinci nesil antipsikotiklerle eşit olduğu ve tedaviye dirençli BB formlarında daha üstün olduğu bulgusunu desteklemektedir (Delgado ve ark. 2020, Fornaro ve ark. 2020). BB'nin manik ataklarının tedavisinde klozapin çeşitli klinik çalışmalarda test edilmiş ancak diğer antipsikotiklere karşı üstünlüğü tutarlı şekilde ortaya konamamıştır (Barbini ve ark. 1997, Liu ve ark. 2001, Wei ve ark. 2002, Ying ve ark. 2007, Tang ve ark. 2011). Barbini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, klozapin az sayıda hastada (klozapin n = 15; klorpromazin n = 12) güvenlik ve etkinlik açısından klorpromazinden

Tablo 1. Tedaviye dirençli bipolar bozuklukta klorapinin terapötik çalışmaları

Çalışma	Yıl	Katılımcılar	Tasarım	Karşılaştırmacı	Sonuçlar
Calabrese ve ark.	1996	TDBB'li 10 hasta	Açık, prospektif	U.d.	Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği'nde (BPRS) anlamlı iyileşme
Suppes ve ark.	1999	38 TDBB ve veya şizofrenik bozukluğu olan hasta	Açık etiketli randomize, kontrollü çalışma	olağan tedavi	Hamilton depresyon ölçeği hariç tüm değerlendirme ölçeklerindeki puanlarda gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Klorapin grubunda 1 yıl boyunca toplam ilaç kullanımı önemli ölçüde azalmıştır.
Tan ve ark.	2010	TDBB olarak sınıflandırılan 71 hasta, lityum tedavisine eklenen klorapine (n = 35) veya valproat tedavisine eklenen klorapine (n = 36) rastgele atanmıştır. Tedavi direnci, iki farklı antidepresan ile yeterli tedavi sağlanamaması olarak tanımlanmıştır	Açık etiketli randomize, kontrollü çalışma	valproat	Müdahale grubundaki hastaların %89'u (BPRS ve HDRS'ye göre) lityuma eklenen klorapine yanıt verirken, valproat eklenen klorapin alan hastaların %64'ü yanıt vermemiştir (p < 0.05). Advers ilaç reaksiyonları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır
Ciapparelli ve ark.	2003	101 şizofreni hastası bipolar tip şizofrenik bozukluğu olan 30 hasta 37 psikotik özellikleri olan bipolar bozukluk hastası	Natüralist takip çalışması	U.d.	Şizofrenik ve bipolar bozukluk gruplarında (sırasıyla %90,0 ve %83,8) 48 aylık takip sonrasında klorapine yanıt kriterini karşılayan deneklerin oranı şizofreni grubuna (%64,7) kıyasla önemli ölçüde (p<.01) daha yüksektir. Global İşlevsellik Değerlendirmesi (GAF) başlangıç skorları her 3 grupta da düşük düzeyde psikososyal ve mesleki işlevsellik göstermiştir. Tedavinin 48. ayından sonra, GAF skorları her 3 grupta da işlevsel bir iyileşme göstermiş olup, bipolar bozukluk grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede (p <.01) daha fazla iyileşme görülmüştür.
Kumar ve ark.	2015	48 tedaviye dirençli bipolar bozukluğu olan erkek hasta	Açık etiketli, natüralist çalışma	U.d.	Spektrum gücü lityum grubunda önemli ölçüde artmış ve klorapin grubunda azalmıştır
Grover ve ark.	2022	TDBB'li 4 hasta	Vaka serisi	U.d.	Duygudurum dengeleyici(ler) ve diğer antipsikotiklerin çeşitli kombinasyonlarına yanıt vermeyen ve son olarak duygudurum dengeleyici(ler) ve klorapin kombinasyonuna yanıt veren dört BB hastası.
Fehr ve ark.	2005	TDBB'li 9 hasta	Vaka serisi	U.d.	Üç hasta çarpıcı düzeyde duygudurum stabilizasyonu göstermiş ve önceki işlevsellik düzeylerine dönmüştür; beş hasta duygudurum stabilizasyonu ve işlevsellikte orta düzeyde iyileşme göstermiştir; ve bir hasta minimal yanıt göstermiştir.
Banov ve ark.	1994	TDBB'li 52 hasta	Retrospektif çalışma	U.d.	Bipolar manik ve şizofrenik bipolar denekler, çeşitli ölçümlerde unipolar, bipolar ve şizofrenik depresif hastalardan önemli ölçüde daha iyi sonuçlara sahiptir.
Chang ve ark.	2006	51 geleneksel tedaviye dirençli bipolar hasta	Retrospektif çalışma	U.d.	Klorapin ilavesinden sonra hastaların %90,2'sinde yıllık hastane yatış sayısı azalmıştır. Yıllık toplam hastaneye yatış sayısı ve süresi azalmıştır ve klorapinin eklenmesinin etkisi önemli ölçüdedir. Manik, depresif ve hipomanik ataklarla ilişkili hastaneye yatışların sayısı ve süresinde önemli azalmalar bulunmuştur. Karma ataklarla ilişkili hastaneye yatışların sayısı ve süresi önemli değişiklikler göstermemiştir. Klorapin eklentisinin uzun vadeli etkinliği, seçilen 27 hastada yıllık hastane günlerinde sürekli azalma ile desteklenmiştir.
Kılınçel ve ark.	2019	Hızlı döngülü BB'li 13 hasta	Retrospektif çalışma	U.d.	Klorapin ile tedaviye başlandıktan sonra depresyonlu günlerin, manik günlerin, depresif atakların, manik atakların, hastaneye yatışların ve intihar girişimlerinin sayısında önemli azalmalar gözlemlenmiştir

TDBB: Tedaviye Dirençli Bipolar Bozukluk; BPRS: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği; HDRS: Hamilton Depresyon Ölçeği; BB: Bipolar Bozukluk

üstün bulunmamıştır (Barbini ve ark. 1997). Wei ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan bir çalışmada, klorapinin risperidona kıyasla daha etkili olmadığı ve daha az tolere edilebildiği gözlemlenmiştir. Randomize, çift kör bir çalışmada klorapin tedavisi alan 40 hasta ile karşılaştırıldığında, akut mani atağı geçiren 40 hastada karşılaştırmacı olarak olanapin

kullanıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Wei ve ark. 2002). Lityum alan tüm kadın katılımcılarda klinik etkiler, ketiapin (n=32) veya klorapin (n=32) eklenmesine rağmen tedaviye eşdeğer olmuştur (Tang ve ark. 2011). Çin'de 182 hastada retrospektif olarak yapılan, ikinci nesil antipsikotiklerden ketiapin, olanapin, risperidon ve klorapin ile kombine

edilen lityumun, bipolar bozukluk hastalarında manik atakların tedavisindeki etkinlik farklılıklarının analizinde, lityum ile kombine edilen klozapinin, manik durumların en düşük remisyona oranlarına sahip olmakla birlikte diğer kombinasyonlara kıyasla daha yüksek yan etki insidansına sahip olduğu gözlemlenmiştir (Liu ve ark. 2020).

Klozapin, MDB tedavisinde yaygın olarak kullanılmadığı halde Tiihonen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, hastaneye yeniden yatış riskini azaltma açısından bu endikasyon için etkili olduğunu göstermiştir (Tiihonen ve ark. 2017). Ayrıca, intihar amaçlı olmayan kendini yaralama ile seyreden bazı MDB vakalarında, düşük doz klozapinin önemli ölçüde iyileşmeye yol açtığı bildirilmiştir (Yang ve ark. 2022). Seyrek de olsa, bu bulgular MDB tedavisinde klozapinin kontrollü çalışmalarına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir, ancak klozapinin iyi bilinen potansiyel riskleri ve yan etkilerinin yanı sıra MDB’de klinik çalışmalarla ilgili etik sorunlar nedeniyle dikkatli olunmalıdır. İkinci husus, karar verme kapasitesi, bilgilendirilmiş onam ve diğer ilaçların geri çekilmesi ihtiyacı ile ilgili endişeleri içermektedir. Araştırmacılar yüksek riskli hastaların bu tür çalışmalara katılımında bu konuları dikkate almalıdır (Nugent ve ark. 2017). Depresyonu modelleyen bir deneysel çalışmada klozapinin fare modelinde davranışsal umutsuzluğu ve anhedoniye iyileştirdiğini, beyin belirli bölgelerinde stres kaynaklı nöronal yapı ve gen ekspresyonu bozukluklarını yeniden düzenlediğini ve geleneksel antidepresan ilaçlara benzer şekilde nörojenezi ve nöronal sağkalımı düzenlediğini göstermiştir (Morais ve ark. 2017).

Kişilik Bozukluklarında Klozapin

Kişilik bozuklukları yelpazesi içinde, klozapinin sınır kişilik bozukluğundaki (SKB) etkinliğine ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Psikoterapi, kişilik bozukluklarının tedavisinde temel yöntem olsa da, çoğunlukla vaka serileri ve vaka raporlarından elde edilen, klozapinin semptomları hafiflettiğine, hastaların diğer terapi türlerine katılma istekliliğini artırdığına ve SKB’li kişilerde kendine zarar verme ve saldırganlık prevalansını azalttığına dair kanıtlar mevcuttur (Newman ve Newman 2016, Hyland ve ark. 2021). SKB hastalarında klozapin kullanımı, psikiyatrik nedenlerle hastaneye yatışları önemli ölçüde azaltmaktadır (Rohde ve ark. 2018). Islah tesisleri gibi bazı özel ortamlarda, düşük dozlarda klozapin şiddet ve saldırganlığı azaltmıştır (Çekerinac ve ark. 2024). Cezaevlerinde yatmakta olan kişilik bozukluğu olan kişilerde, endikasyonlarında önerilenden daha düşük dozlarda klozapinin kendine zarar verme düşünceleri ve davranışları ve disiplin ihlallerini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Zarzar ve ark. 2019). SKB’li bireylerin normalden daha düşük klozapin dozlarına verdiği yanıt başka yazılarda da desteklenmiştir (Benedetti ve ark. 1998, Han ve ark. 2023).

Şu ana kadar hastanede yatan ağır SKB hastalarında klozapinin klinik etkisi ve maliyet etkinliğini incelemeye çalışan tek

randomize kontrollü klinik çalışma CALMED çalışmasıdır (Crawford ve ark. 2022). Bu çalışma, hastaların ruh sağlığını, kendine zarar verme davranışını, saldırgan davranışları, sağlıkla ilgili yaşam kalitesini, tedavinin yan etkilerini ve bakım maliyetlerini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Ne yazık ki, COVID-19 pandemisi sırasında yetersiz katılımcı nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Sadece 29 hastayı içeren bu çalışmanın sonuçları çok sınırlıdır. Katılımcılar günde 400 mg’a kadar klozapin veya plasebo almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Birincil sonuç, 6. ayda Sınır Kişilik Bozukluğu için Zanarini Derecelendirme Ölçeğinden (ZAN-SKB) alınan toplam puandır. İkincil sonuçlar arasında kendine zarar verme, saldırganlık, kaynak kullanımı ve maliyetler, yan etkiler ve advers olaylar yer almaktadır. Ortalama toplam ZAN-SKB skorundaki 6 aylık fark -3,86 olup kontrol grubunda klozapin grubuna kıyasla daha fazla ciddi advers olay görülmüştür (Crawford ve ark. 2022). Bu erken sonlandırılan çalışma, diğer açık etiketli çalışmalarda bildirilen klozapin tedavisiyle ilişkili olumlu sonuçlarla tutarlı veriler ortaya koymuştur (Frogley ve ark. 2013, Beri ve Boydell 2014, Frankenburger ve Zanarini 1993).

Danimarka’da 1995’ten 2012’ye kadar en az bir doz klozapin ile tedavi edilen 1107 SKB hastasını içeren bir çalışmadan elde edilen gerçek veriler, klozapin kullanımının SKB hastalarında psikiyatrik nedenlerle hastaneye yatışlarda ve yatış günlerinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu ve agranülositoz, kardiyomiyopati, miyokardit ve nöroleptik malign sendrom gibi ciddi yan etkilere neden olmadan hastalık yükünü ve maliyetini azalttığını göstermektedir (Rohde ve ark. 2018).

Klozapinin diğer kişilik bozukluklarında kullanımı da araştırılmıştır. Bazı vaka çalışmaları, Duygusal Olarak Dengesiz Kişilik Bozukluğu (DODKB) olan kişiler için, kendine zarar vermenin azalması ve ruh sağlığı hizmetlerine daha iyi katılım gibi semptomatik faydalar bildirmiştir (Hyland ve ark. 2021). Ancak hipersalivasyon, sedasyon ve kabızlık gibi yan etkiler yaygın gözlemlenmiştir (Hyland ve ark. 2021). Klozapinin diğer kişilik bozuklukları için kullanımına ilişkin sınırlı sayıda kanıt mevcuttur. Kullanımı genellikle semptomatik olarak değerlendirilip psikoz benzeri deneyimler, kendine zarar verme davranışı ve saldırganlık gibi ciddi semptomları yönetmeyi amaçlamaktadır.

Travma Sonrası Stres Bozukluğunda (TSSB) Klozapin

TSSB ICD11’de nevrotik, stresle ilişkili ve somatoform bozukluklar sınıfında yer almaktadır (ICD 11, 2025). TSSB’nin kompleks formu, SKB ile belirli benzerliklere sahiptir (Groenewold 2023, Wheatley ve ark. 2004). TSSB ve eş zamanlı saldırganlık ve kendine zarar verme davranışları olan ergenlerden oluşan bir vaka serisinde, 6 ay boyunca klozapin psikiyatrik semptomları azaltmış ve katılımcıların 2/3’ünde riskli davranışlarda önemli bir azalmaya yol açmıştır (Wheatley ve ark. 2004). Bu bulgular, BB, aralıklı patlayıcı

bozukluk ve TSSB tanısı konan çocuk ve ergenlerde klozapinin etkileri üzerine yapılan bir çalışma ile de desteklenmiştir. Mevcut klinik veriler gözden geçirilerek yapılan bu çalışmada, klozapin normalden (önerilenden) daha düşük dozlarda kullanıldığında klinik faydalar göstermiştir (Kant ve ark. 2004). Kendine zarar verme ve intihar riski taşıyan TSSB'li yetişkin kadın hastalardan oluşan bir başka vaka serisi, TSSB için kanıta dayalı ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda ek tedavi olarak klozapinin intihar ve kendine zarar verme davranışlarını azalttığını göstermiştir (Abejuela ve ark. 2014). Ancak TSSB sıklıkla yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, psikoz ve depresyon gibi diğer psikiyatrik durumlarla birlikte görülmektedir (Kessler ve ark. 1995, Sareen 2014). Varsanılar ve sanrılar gibi psikotik belirtiler TSSB'nin diğer semptomlarına eşlik edebilmektedir (Adetunji ve ark. 2005). Kombine antipsikotik etkisi ve intihar eğilimi, intihar girişimleri, intihar düşünceleri ve kendine zarar verme davranışlarını azaltma yeteneği ile klozapin, karmaşık ergen ve/veya yetişkin TSSB hastaları için makul bir tedavi seçeneği olabilir ve daha fazla araştırılmalıdır (Abejuela ve ark. 2014).

Klozapinin Riskleri

Endikasyon dışı reçeteleme, aksi takdirde tedavisi zor olan durumlar için terapötik faydalar sağlayabilmekle beraber hastaları önemli risklere de maruz bırakmaktadır. Kanıt eksikliği nedeniyle endikasyon dışı reçeteleme ile ilişkili riskler gereğinden fazla önemsenmekte ya da tam tersi göz ardı edilebilmektedir.

Klozapinin geçmişi, neden olabileceği ciddi yan etkilerle gölgelenmiştir. Mevcut endikasyonları sınırlıdır ve ilacın taşıdığı önemli risklerden ötürü yeni endikasyon süreci olumsuz etkilenmektedir. İlacın yan etkileri, diğer endikasyonlar için etkinliğinin ve güvenliğinin klinik olarak araştırılması önünde önemli bir engel teşkil etmektedir (Farooq ve ark. 2019). 1970'lerin başında piyasaya sürülmesinden ve birinci nesil antipsikotiklere göre etkinlik ve güvenlik açısından üstünlüğüne ilişkin ilk iyimserlikten sonra, Finlandiyalı araştırmacılar Finlandiya'da klozapinin piyasaya sürülmesinden sonraki 6 ay içinde, tedavi edilen yaklaşık 3.000 hastada 17 nötropeni veya agranülositoz vakası kaydedildiğini ve bunlardan 8'inin ölümcül olduğunu bildirmiştir (Idänpään-Heikkilä ve ark. 1977, Wagner ve ark. 2021). Günümüzde klozapinle ilişkili nötropeni insidansının %3,8 ve şiddetli nötropeni insidansının %0,9 olduğu tahmin edilmektedir (Myles ve ark. 2018). Şiddetli nötropeninin en yüksek insidansı, ilacın başlanmasından sonraki yaklaşık birinci ayda ortaya çıkmakta ve 1 yıllık kullanımdan sonra ihmal edilebilir seviyelere düşmektedir (Myles ve ark. 2018). Bu nedenle, 1980'lerin sonunda klozapinin yeniden kullanılmaya başlanmasının ardından birçok ülkede lökosit takibi zorunlu hale gelmiştir. Klozapin ayrıca miyokardit, kardiyomiyopati ve taşikardi gibi kardiyak yan etkilerle de ilişkilidir (Haidary et al 2023). Birçok yazara göre,

riskler düşük seviyededir ve özellikle tedavinin ilk ayında yakın kardiyak takip ile klozapin kullanılabilir (Cohen ve ark. 2012, Siskind ve ark. 2020). Bununla birlikte, Avustralya gibi bazı ülkelerde miyokardit riski diğer ülkelere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur (Siskind ve ark. 2020). Bu tür farklılıklar ya gözlem yanlılığına ya da ülkeler arasında klozapin titrasyonuna yönelik farklı yaklaşımlara bağlanabilmektedir (de Leon ve ark. 2020). Klozapin kaynaklı miyokarditin mekanizması aşırı duyarlılık reaksiyonuna benzemektedir (Siskind ve ark. 2020). Serumdaki yüksek C-reaktif protein seviyeleri, enflamasyonun erken bir belirtisi ve bu ve diğer olumsuz etkilerin bir öngörücüsü olabilir (Verdoux ve ark. 2019, Balaban ve ark. 2021).

Pnömoni, klozapin tedavisinin daha az bilinen komplikasyonlarından biridir. Bununla birlikte, bu ilaçla tedavi edilen hastalarda önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (de Leon ve ark. 2020). Azalmış gastrointestinal hareketliliğin eşlik ettiği hipersalivasyon ve sedasyon, aspirasyon riskini artırmaktadır, ve aspirasyon pnömonisi riski ayrıca hızlı klozapin titrasyonu, sigara kullanımı ve obezite ile ilişkilidir (de Leon ve ark. 2022, Ifteni ve ark. 2021).

Miyokardit ve pnömoni sırasında, CYP1A2'yi (klozapin metabolizmasından sorumlu bir enzim) inhibe eden sitokinlerin salınmasıyla ortaya çıkan enflamasyon, dikkatli bir takibi, dozaj ve titrasyonun ayarlanmasını gerektirir. Hastaların cinsiyeti, sigara içme durumu, vücut kitlesi, eşlik eden ilaçlar ve aile desteği de bu konuda önemli rol oynamaktadır (de Leon ve ark. 2022, Schoretsanitis ve ark. 2022).

Kabızlık yaygın olarak klozapin ile ilişkili olmakla beraber bağırsak tıkanıklığı, fekal impaksiyon ve parolitik ileus gibi çok nadir görülen ancak ölümcül olabilen daha ciddi durumlarla daha komplike hale gelebilmektedir. Klozapine bağlı kabızlığın tahmini prevalansı %31,2'dir, ancak hayatı tehdit eden diğer gastrointestinal komplikasyonların görülme sıklığı neyse ki çok daha düşüktür (%0,3-0,8) (Shirazi ve ark. 2016., Palmer ve ark. 2008, Nielsen ve Mey 2012).

Klozapinin diğer yan etkileri hipersalivasyon, metabolik bozukluklar (örn. kilo alımı ve diyabet), sedasyon ve nöbetlerdir (Shirazi ve ark. 2016). Klozapin kaynaklı hipersalivasyon hastaların yaklaşık %92'sinde mevcut olup gece hipersalivasyonu gündüz hipersalivasyonundan daha yaygındır (Maher ve ark. 2016). Klozapin antikolinergik özelliklere sahip olduğu için bu, paradoksal bir yan etkidir. Hipersalivasyon kişiyi damgalayan bir yan etki olup uykuyu bozabilmekte ve aspirasyona ikincil solunum problemlerine neden olabilmektedir (Cree ve ark. 2001). Tedaviye uyumsuzluğa ve tedavinin erken kesilmesine neden olabildiği halde yönetilebilir bir durumdur. Bu olumsuz etkiyi hafifletebilecek bir dizi farmakolojik olmayan ve farmakolojik önlem mevcuttur (Gupta ve ark. 2020). Klozapin ile ilişkili metabolik yan etkiler muhtemelen serotonin 5-HT_{2C} reseptörlerine olan yüksek afinitesinden

kaynaklanmaktadır (Meltzer 2012). Bu etkilerden bazıları kilo alımı, tip 2 diabetes mellitus ve hiperlipidemidir (Myles ve ark. 2018). Birçok araştırmacı klozapine bağlı metabolik sendrom gelişimine predispozan faktörleri analiz etmiştir. Gürcan ve arkadaşlarına göre, metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar yaş ve sigara içme durumu açısından farklılık göstermektedir (Gürcan ve ark. 2021). Başka bir çalışmada, Schorr ve ark. 6 yıldan uzun hastalık süresini, ailede kardiyovasküler ve metabolik hastalık öyküsünü ve sigara içme durumunu metabolik sendrom gelişme riskinin artmasıyla ilişkili belirleyiciler olarak tanımlamıştır (Schorr ve ark. 2009). Bu bulgular, klozapin hastalarında metabolik sendrom gelişiminin, dikkatli hasta seçimi, eşlik eden durumların tedavisi ve yaşam tarzı ve diyet değişikliklerinin önerilmesi gibi farmakolojik olmayan ve farmakolojik önlemlerle bir dereceye kadar yönetilebileceğini göstermektedir.

Klozapin kullanımının riskleri hafife alınmamalıdır. Bununla birlikte, bu ilacın yan etkileri, bu ilacın etkin kullanımının yanı sıra diğer endikasyonlar için etkinlik ve güvenliğinin klinik olarak araştırılması önünde önemli bir engel teşkil etmektedir. Bu da onaylanmış endikasyonlarda bile sınırlı olarak kullanımına yol açmaktadır.

SONUÇ

Bu kısa gözden geçirmede klozapinin onaylanmış endikasyonlarının ötesindeki potansiyeli vurgulanmaktadır. Klozapin, nispeten düşük dozlarda, BB, SKB, TSSB hastalarında ve bir dereceye kadar MDB'de klinik faydalar göstermiştir. Endikasyon dışı kullanımdaki umut verici sonuçlara rağmen klozapin, büyük ölçüde tolere edilebilirliği ve güvenliği ile ilgili endişeler nedeniyle, onaylanmış endikasyonlar için bile yeterince kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, dikkatli hasta seçimi, bireyselleştirilmiş dozaj ve sürekli takip ile klozapinin faydaları klinik çalışmalarda daha fazla araştırılmalıdır. Gelecekteki araştırmalar, klozapinin mevcut etiket dışı endikasyonlardaki etkinliğine ilişkin kanıtları artırmaya ve yan etkilerini azaltmaya ve güvenlik profilini iyileştirmeye yönelik stratejiler geliştirmeye odaklanmalıdır.

Finansman: Yazarlar, Sırbistan Cumhuriyeti Bilim, Teknolojik Gelişim ve Yenilik Bakanlığı'nın 451-03-66/2024-03/200110 sayılı "Hücre çekirdeğindeki ayrık yapısal değişikliklerin tespiti için rastgele orman algoritmasına dayalı yapay zeka modellerinin geliştirilmesi" başlıklı hibe desteğine teşekkür eder (Hibe başkanı Prof. Igor Pantić).

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecekleri herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- AA Pharma. Clozapine Product Monograph https://www.aapharma.ca/downloads/en/PIL/2020/Clozapine-PrMono-ENG-May_6_2020.pdf Date of access 29 May 2024
- Abejuela HR, Festin FE, DeLisi LE (2014) Clozapine for Treatment-Resistant Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Trauma Stress Disor Treat* 3:2. <https://doi.org/10.4172/2324-8947.1000120>
- Adetunji B, Mathews M, Williams A et al. (2009) Use of antipsychotics in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Psychiatry* (Edmont) 2:43-47.
- Aksoy Poyraz C, Turan Ş, Demirel ÖF et al. (2015) Effectiveness of ultra-rapid dose titration of clozapine for treatment-resistant bipolar mania: case series. *Ther Adv Psychopharmacol* 5:237-42. <https://doi.org/10.1177/2045125315584871>
- Balaban ÖD, Parsanoğlu Z, Arıkan Ö et al. Should C-Reactive Protein and Troponin Be Monitored for Early Diagnosis of Clozapine Induced Myocarditis? An Assessment Within the Framework of Two Cases. *Turk Psikiyatri Derg.* 2021 Spring 32:56-60.
- Banov MD, Zarate CA Jr, Tohen M et al. (1994) Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up. *J Clin Psychiatry* 55:295-300.
- Barbini B, Scherillo P, Benedetti F et al. (1997) Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *Int Clin Psychopharmacol* 12:109-12. <https://doi.org/10.1097/00004850-199703000-00006>
- Benedetti F, Sforzini L, Colombo C et al. (1998) Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 59:103-107. <https://doi.org/10.4088/jcp.v59n0302>
- Beri A, Boydell J (2014) Clozapine in borderline personality disorder: a review of the evidence. *Ann Clin Psychiatry* 26:139-144.
- Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshtville MJ et al. (1996) Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 153:759-764. <https://doi.org/10.1176/aip.153.6.759>
- Çekercinac, S., Starčević, A., Basailović, M et al. (2024) Analysis of antipsychotic drugs prescribing in incarcerated persons in a Serbian correctional facility. *International Journal of Prison Health* 20:116-122. <https://doi.org/10.1108/IJOPH-07-2023-0040>
- Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, et al. (2003) Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 64:451-458. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0416>
- Cohen D, Bogers JP, van Dijk D et al. (2012) Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 73:1307-12. <https://doi.org/10.4088/JCP.11r06977>
- Correll CU, Agid O, Crespo-Facorro B et al. (2022) A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs* 36:659-679. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>. Epub 2022 Jun 27. Erratum in: *CNS Drugs*. 2022 Aug 17.
- Costa MH, Kunz M, Nierenberg AA et al. (2020) Clozapine and the Course of Bipolar Disorder in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BB). *Can J Psychiatry* 65:245-252. <https://doi.org/10.1177/0706743719900460>
- Crawford MJ, Leeson VC, Evans R et al. (2022) The clinical effectiveness and cost effectiveness of clozapine for inpatients with severe borderline personality disorder (CALMED study): a randomised placebo-controlled trial. *Ther Adv Psychopharmacol.* 12:20451253221090832. <https://doi.org/10.1177/20451253221090832>
- Cree A, Mir S, Fahy T (2001) A review of the treatment options for clozapine-induced hypersalivation. *Psychiatric Bulletin* 25:114-6. <https://doi.org/10.1192/pb.25.3.114>
- de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G et al. (2020) A Rational Use of Clozapine Based on Adverse Drug Reactions, Pharmacokinetics, and Clinical Pharmacopsychology. *Psychother Psychosom* 89:200-214. <https://doi.org/10.1159/000507638>. Epub 2020 Apr 14.
- de Leon J, Sanz EJ, De Las Cuevas C (2020) Data From the World Health Organization's Pharmacovigilance Database Supports the Prominent Role of Pneumonia in Mortality Associated With Clozapine Adverse Drug Reactions. *Schizophr Bull* 46:1-3. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz093>
- de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G et al. (2022) An international guideline with six personalised titration schedules for preventing myocarditis and pneumonia associated with clozapine. *Gen Psychiatr* 35:e100773. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2022-100773>
- Delgado A, Velosa J, Zhang J et al. (2020) Clozapine in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 125:21-27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.02.026>

- Devulapalli KK, Nasrallah HA (2009) An analysis of the high psychotropic off-label use in psychiatric disorders The majority of psychiatric diagnoses have no approved drug. *Asian J Psychiatr* 2:29-36. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2009.01.005>
- Divac N, Prostran M, Jakovcevski I et al. (2014) Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int* 656370. doi: 10.1155/2014/656370
- Divac N, Stojanović R, Savić Vujović K et al. (2016) The Efficacy and Safety of Antipsychotic Medications in the Treatment of Psychosis in Patients with Parkinson's Disease. *Behav Neurol*. 4938154. <https://doi.org/10.1155/2016/4938154>.
- European Medicine Agency (EMA) (2022) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/leponex>
- European Medicine Agency (EMA) (2025) <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/label-use>
- Farah A (2005) Atypicality of atypical antipsychotics. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 7:268-274. <https://doi.org/10.4088/pcc.v07n0602>
- Farooq S, Choudry A, Cohen D et al. (2019) Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: systematic review. *B J Psych Bull* 43:8-16. <https://doi.org/10.1192/bjb.2018.67>
- Fehr BS, Ozcan ME, Suppes T. (2005) Low doses of clozapine may stabilize treatment-resistant bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255:10-14. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0528-8>
- Fornaro M, Carvalho AF, Fusco A et al. (2020) The concept and management of acute episodes of treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 276:970-983. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.109>.
- Frankenburg FR, Zanarini MC (1993) Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study. *Compr Psychiatry* 34:402-5. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(93\)90065-c](https://doi.org/10.1016/0010-440x(93)90065-c).
- Frogley C, Anagnostakis K, Mitchell S et al. (2013) A case series of clozapine for borderline personality disorder. *Ann Clin Psychiatry* 25:125-134.
- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN et al. (2016) Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 30:495-553.
- Green AI, Tohen M, Patel JK et al. (2000) Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 157:982-986. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.6.982>
- Groenewold NA.(2023) Complex PTSD as mediator of psychosis after childhood trauma. *Lancet Psychiatry* 10:735-736. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00302-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00302-4)
- Grover S, Redhu P. (2023) Clozapine for management of bipolar disorder: A case series. *Journal of SAARC Psychiatric Federation* 1:56-59. https://doi.org/10.4103/jspf.JSPF_3_23
- Gupta S, Khashtgir U, Croft M et al. (2020) Management of clozapine-induced sialorrhoea. *BJPsych Advances*. 26:106-8. <https://doi.org/10.1192/bja.2019.58>
- Gürçan G, Hun Şenol Ş, Anıl Yağcıoğlu AE et al. (2021) Common Side Effects and Metabolic Syndrome due to Clozapine: Relationship with the Clinical Variables and Disability. *Türk Psikiyatri Derg*. 32:87-99. <https://doi.org/10.5080/u25737>.
- Haidary HA, Padhy RK (2023) Clozapine.10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535399/> Date of access 30 May 2024
- Han J, Allison S, Looi JCL et al. (2023) A systematic review of the role of clozapine for severe borderline personality disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 240:2015-2031. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06431-6>
- Hippius, H (1989) The history of clozapine. *Psychopharmacology*. 99(S1):3-5. <https://doi.org/10.1007/BF00442551>
- Hyland D, Walmsley A, Simpson V (2021) Off-licence use of clozapine in patients with emotionally unstable personality disorder: a case series analysis. *B J Psych Open*. 7(S1):S116-S116. <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.339>
- ICD-11 International Classification of Diseases 11th Revision The global standard for diagnostic health information. <https://icd.who.int/en> Date of access 30 May 2024
- Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M et al. (1977) Agranulocytosis during treatment with chlozapine. *Eur J Clin Pharmacol*. 11:193-8. <https://doi.org/10.1007/BF00606409>
- Ifteni P, Teodorescu A, Dima L et al. (2021) Rapid Titration of Clozapine in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Am J Ther*. 28:e224-e227. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001073>
- Ignjatovic Ristic D, Cohen D and Ristic I (2021) Prescription attitudes and practices regarding clozapine among Serbian psychiatrists: results of a nationwide survey. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 11:20451253211020235
- Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (JPMDA) 2021. <https://www.pmda.go.jp/files/000241004.pdf> Date of access 29 May 2024
- Kane J, Honigfeld G, Singer J et al. (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 45:789-796. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Kant R, Chalansani R, Chengappa KN et al. (2004) The off-label use of clozapine in adolescents with bipolar disorder, intermittent explosive disorder, or posttraumatic stress disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 14:57-63. <https://doi.org/10.1089/104454604773840490>
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E et al. (1995) Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 52:1048-1060. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950240066012
- Kharadi D, Patel K, Rana D et al. (2015) Off-label drug use in Psychiatry Outpatient Department: A prospective study at a Tertiary Care Teaching Hospital. *J Basic Clin Pharm*. 6:45-49. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.152090>.
- Kılınçel O, Kılınçel Ş, Gündüz C ve ark. (2019) Klopazinin Hızlı Döngülü Bipolar Afektif Bozuklukta Duygudurum Düzenleyicisi Olarak Rolü. *Türk Psikiyatri Derg* 30:268-271. <https://doi.org/10.5080/u23063>
- Kumar SR, Sinha VK, Tikka S et al. (2015) Gamma activity model for treatment-resistant bipolar psychotic mania. *Indian J. Pharmacol* 47:215-218.
- Li XB, Tang YL, Wang CY et al. (2015) Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 17:235-47. <https://doi.org/10.1111/bdi.12272>
- Liu TB, Gao H, Shen Q. (2001) Risperidone or clozapine combined with lithium in treatment of acute mania. *J Clin Psychiatr*. 11:337-339.
- Liu Y, Liang J, Xia Q et al. (2020) Effects of Lithium Combined with Second-Generation Antipsychotics for the Treatment of Manic Episodes in Patients with Bipolar Disorder: A Naturalistic Study in China. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16: 2623-2632. <https://doi.org/10.2147/NDT.S270596>
- Maher S, Cunningham A, O'Callaghan N et al. (2016) Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life. *Ther Adv Psychopharmacol*. 6:178-84. <https://doi.org/10.1177/2045125316641019>
- Maletic V, Raison C (2014) Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front Psychiatry*. 5:98. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00098>
- Meltzer HY (2012) Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clinical schizophrenia & related psychoses*, 6: 134-144. <https://doi.org/10.3371/CSRP.6.3.5>
- Miller S, Dell'Osso B, Ketter TA (2014) The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord*. 169 Suppl 1:S3-11. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(14\)70003-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(14)70003-5)
- Morais M, Patrício P, Mateus-Pinheiro, A et al. (2017) The modulation of adult neuroplasticity is involved in the mood-improving actions of atypical antipsychotics in an animal model of depression. *Translational psychiatry*, 7(6), e1146. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.120>
- Myles N, Myles H, Xia S et al. (2018) A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 53:403-412. <https://doi.org/10.1177/0004867419833166>
- National Prescribing Service MedicineWise (NPS MedicineWise), Australia <https://www.nps.org.au/medicine-finder/clozaril-tablets#full-pi> Date of access 29 May 2024
- Newman, WJ, & Newman, BM (2016) Rediscovering clozapine: clinically relevant off-label uses. *Curr Psychiatry*,15: 51-62.

- Nielsen J, Meyer JM (2012) Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 38:592-8. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq137>.
- Nugent AC, Miller FG, Henter ID et al. (2017) The Ethics of Clinical Trials Research in Severe Mood Disorders. *Bioethics*, 31:443-453. Epub 2017 <https://doi.org/10.1111/bioe.12349>
- Oloyede E, Blackman G, Mantell B et al.(2023) What are the barriers and facilitators of clozapine use in early psychosis? A survey of UK early intervention clinicians. *Schizophrenia (Heidelb)*. 28;9:26. <https://doi.org/10.1038/s41537-023-00353-0>
- Pacchiarotti I, Anmella G, Colomer L et al.(2020) How to treat mania. *Acta Psychiatr Scand.* 142:173-192. <https://doi.org/10.1111/acps.13209>.
- Palmer SE, McLean RM, Ellis PM et al. (2008) Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatr*, 69:759-68. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0509>
- Rohde C, Polcwiartek C, Correll CU et al. (2018) Real-World Effectiveness of Clozapine for Borderline Personality Disorder: Results From a 2-Year Mirror-Image Study. *J Pers Disord*, 32:823-837. https://doi.org/10.1521/pedi_2017_31_328. Epub 2017 Nov 9.
- Sareen J (2014) Posttraumatic stress disorder in adults: impact, comorbidity, risk factors, and treatment. *Can J Psychiatry*, 59:460-7. <https://doi.org/10.1177/070674371405900902>
- Siskind D, Sidhu A, Cross J et al. (2020) Systematic review and meta-analysis of rates of clozapine-associated myocarditis and cardiomyopathy. *Aust N Z J Psychiatry*. 54:467-481. <https://doi.org/10.1177/0004867419898760>
- Schoretsanitis G, Deligiannidis KM, Paulzen M et al. (2022) Drug-drug interactions between psychotropic medications and oral contraceptives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 18:395-411. <https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2106214>. Epub 2022 Aug 5.
- Schorr SG, Slooff CJ, Bruggeman R et al. (2009) The incidence of metabolic syndrome and its reversal in a cohort of schizophrenic patients followed for one year. *J Psychiatr Res*. 43:1106-11. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.03.002>
- Shirazi A, Stubbs B, Gomez L et al. (2016) Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*.17(6):863. doi: 10.3390/ijms17060863
- Suppes T, Webb A, Paul B et al. (1999) Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*. 156:1164-1169. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.8.1164>.
- Tan J (2010) The efficacy and safety of lithium and low-dose clozapine treatment for refractory bipolar. *Youjiang Med*; 38: 150–151.
- Tang X, Wu H, Chen Q (2011) Randomized controlled trial comparing quetiapine with lithium and clozapine with lithium in the treatment of female patients with mania. *Shanghai Arch Psychiatr*. 23:291–298.
- Tiihonen J, Tanskanen A, Hoti F et al. (2017) Pharmacological treatments and risk of readmission to hospital for unipolar depression in Finland: a nationwide cohort study. *Lancet Psychiatry*. 4:547-553. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30134-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30134-7)
- United States Food and Drug Administration (FDA)(2018), <https://www.fda.gov/drugs/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems/fdas-role-managing-medication-risks>
- United States Food and Drug Administration (FDA)(2021), <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/responding-unsolicited-requests-label-information-about-prescription-drugs-and-medical-devices>
- United States Food and Drug Administration (FDA)(2024), <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-clozapine>
- United States Food and Drug Administration (FDA)(2025), <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/communications-firms-health-care-providers-regarding-scientific-information-unapproved-uses>
- Van Norman GA (2023) Off-Label Use vs Off-Label Marketing of Drugs: Part 1: Off-Label Use-Patient Harms and Prescriber Responsibilities. *JACC Basic Transl Sci*. 27;8:224-233. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.12.011>.
- Verdoux H, Quiles C, de Leon J (2019) Clinical determinants of fever in clozapine users and implications for treatment management: A narrative review. *Schizophr Res*. 211:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.040>
- Wagner E, Sifias S, Fernando P et al. (2021) Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry*. 11:487. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01613-2>
- Wei XY, Wang, QM, Yang, YJ et al. (2002) A study of olanzapine versus clozapine in the treatment of mania. *J Clin Psychiatr*, 12: 347–348.
- Wheatley M, Plant J, Reader H et al. (2004) Clozapine treatment of adolescents with posttraumatic stress disorder and psychotic symptoms. *J Clin Psychopharmacol*, 24:167-73. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000116650.91923.1d>
- Wilkowska A, Cubala WJ (2019) Clozapine As Transformative Treatment In Bipolar Patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 15:2901-2905. <https://doi.org/10.2147/NDT.S227196>
- Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL (2012) Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc*. 87:982-90. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>
- Yang JW, Jung SW, Lee H (2022) Low-dose clozapine monotherapy for recurrent non-suicidal self-injury: A case report. *Asian J Psychiatr*, 73:103113. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103113>
- YingYF, Xu SQ, Liu XX et al. (2007) Clinical controlled study on quetiapine and clozapine combined with lithium in patients with mania. *Chin. Pharmaceut J*. 42: 877–78.
- Zarzar TR, Catlett TL, O'Connell MG et al. (2019) Clozapine Reduces Self-Injurious Behavior in a State Prison Population. *J Am Acad Psychiatry Law*. 47:61-7. <https://doi.org/10.29158/JAAPL.003818-19>