

Additie van fluvoxamine aan clozapine: theorie en praktijk

M.E.H. WIGARD, A.R. VAN GOOL, P.F.J. SCHULTE

ACHTERGROND Additie van fluvoxamine leidt tot een stijging van de plasmaconcentratie van clozapine, waardoor met een lagere orale dosis toch een adequate clozapinespiegel bereikt kan worden en de adherentie aan de behandeling vergemakkelijkt wordt.

DOEL Het geven van praktische adviezen voor de uitvoering van fluvoxamineadditie aan clozapine.

METHODE Literatuurstudie met behulp van Ovid Medline en presentatie van 7 gevalsbeschrijvingen.

RESULTATEN Bij additie van 25 of 50 mg fluvoxamine stijgt de plasmaconcentratie van clozapine gemiddeld met een factor 2 tot 3, maar met grote verschillen tussen individuen. Additie van 100 mg geeft waarschijnlijk nog een grotere stijging. Mogelijk heeft de combinatie een gunstig effect op de metabole bijwerkingen van clozapine.

CONCLUSIE Additie van fluvoxamine aan clozapine kan tot gevaarlijk hoge plasmaconcentraties van clozapine en intoxicatieverschijnselen leiden, maar kan ook ingezet worden om de adherentie te vergemakkelijken. Er dient een ruime veiligheidsmarge in acht genomen te worden en de plasmaconcentratie van clozapine dient men nauwkeurig te bewaken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)2, 113-121]

TREFWOORDEN additie, clozapine, fluvoxamine

Clozapine wordt vooral ingezet bij patiënten met een psychose die niet of onvoldoende op andere antipsychotica reageren of indien patiënten andere antipsychotica niet verdragen. Het bijwerkingenprofiel maakt clozapine ongeschikt als middel van eerste keuze. Bij dit middel is een relatie beschreven tussen plasmaspiegel en antipsychotisch effect: boven een plasmaconcentratie van 350-400 µg/l neemt bij therapieresistente schizofrenie de kans op respons met 40% toe vergeleken met een plasmaconcentratie onder die drempel (Schulte 2003). Een clozapineplasmaspiegel boven 350-400 µg/l moet worden nagestreefd, tenzij al tijdens de opbouwfase bij een lagere spiegel een respons optreedt (ClozapinePlusWerkgroep).

Het metabolisme van clozapine is complex. Clozapine wordt door de enzymen van cytochroom P450 (CYP) in de lever omgezet in diverse metabolieten, waarvan de twee voornaamste desmethylclozapine (ook wel norclozapine genoemd) en clozapine-N-oxide zijn. Van de CYP-iso-enzymen lijkt CYP1A2 het belangrijkste enzym te zijn dat betrokken is bij de afbraak van clozapine. Mogelijk speelt ook het CYP2C19 een rol (Olesen & Linnet 2002). Het CYP3A4 lijkt alleen van belang bij patiënten met een verminderde activiteit van CYP1A2 (Jaquenoud Sirot e.a. 2009).

In het algemeen is er een lineaire relatie tussen de dosis clozapine en de hoogte van de plasmaconcentratie. De plasmaspiegels van clozapine

kunnen echter bij eenzelfde dosering interindividueel sterk verschillen (Potkin e.a. 1994). Bekende voorspellers voor de plasmaconcentratie zijn geslacht, leeftijd en roken (Rostami-Hodjegan e.a. 2004). Vrouwen hebben in het algemeen een hogere spiegel dan mannen en ook een hogere leeftijd gaat meestal samen met een hogere spiegel. Roken stimuleert de activiteit van onder andere CYP 1A2, en leidt daarmee tot meer afbraak van clozapine en tot een lagere plasmaconcentratie clozapine. Het zijn dus met name de jonge, mannelijke rokers die de grootste kans hebben dat ze hoge orale doses clozapine nodig hebben om een adequate plasmaconcentratie te bereiken. Sommige patiënten weigeren echter om bijvoorbeeld meer dan 10 tabletten à 100 mg clozapine per dag in te nemen.

Additie van fluvoxamine aan clozapine remt de afbraak van clozapine via het CYP 1A2-enzym, hetgeen leidt tot een stijging van de clozapinespiegel, waardoor met een lagere orale dosis of een kleiner aantal tabletten toch een adequate clozapinespiegel bereikt kan worden. Indien men het aantal tabletten substantieel verlaagt, kan dit de adherentie aan de behandeling doen toenemen. Echter, de combinatie kan, indien geen rekening wordt gehouden met de interactie, leiden tot een clozapine-intoxicatie.

In dit artikel geven wij een overzicht van de literatuur over het toevoegen van fluvoxamine aan clozapine om de benodigde orale dosering beperkt te houden. Daarnaast beschrijven we eigen casuïstiek hierover en geven we praktische adviezen.

METHODE

In juni 2012 werd via OVID in Medline en in PsycINFO (1946-april 2012) literatuur in Engels, Duits of Frans gezocht met als trefwoorden 'clozapine' in combinatie met 'fluvoxamine', en in Embase (1974-mei 2012) met als trefwoorden 'clozapine', 'clozapine derivative' en 'clozapine-n-oxide', in combinatie met 'fluvoxamine' en 'fluvoxamine maleate'. We selecteerden artikelen met gecontroleerde trials naar therapeutisch effect en bijwerkingen alsmede

artikelen waarin fluvoxamine werd toegevoegd aan een stabiele dosis clozapine, en vooraf en na 1 week of langer de concentraties van clozapine (en eventueel de metabolieten) werden bepaald, om een indruk te krijgen van de mate waarin fluvoxamine de plasmaconcentratie van clozapine beïnvloedt. De referentielijsten van de gevonden artikelen werden doorzocht op de aanwezigheid van andere voor ons onderzoek relevante literatuur. Dubbelpublicaties werden uitgesloten.

Verder werd bij 7 patiënten, van wie wij de namen verkregen door navraag onder collega's en naar aanleiding van intercollegiaal overleg, de dossiers geraadpleegd. Deze patiënten waren onder behandeling van de afdeling Langdurige Zorg van Yulius en bij hen werd in de periode 2007-2011 fluvoxamine toegevoegd aan clozapine. Yulius is een ggz-instelling in de regio Zuidwest-Nederland die zich richt op het bieden van zorg aan cliënten met complexe psychische problematiek en leerlingen met psychische problemen.

RESULTATEN LITERATUURONDERZOEK

Alle studies rapporteerden een duidelijke verhoging van de plasmaconcentraties van clozapine met een factor rond de 2 tot 4, met uitschieters naar boven (tabel 1), waarbij doseringen van 25 en 50 mg fluvoxamine weinig lijken te verschillen. Clozapine gecombineerd met een dosis fluvoxamine van 100 mg lijkt samen te gaan met hogere plasmaspiegels dan lagere doseringen fluvoxamine (tabel 1). Dit leek ook het geval bij een patiënt die met drie verschillende doseringen fluvoxamine behandeld was (Jerling e.a. 1994). Zoals te verwachten is het percentage rokers hoog en men kan vermoeden dat de farmacokinetiek van clozapine in de diverse studies mede bepaald is door enzyminductie van CYP 1A2 door tabaksrook. Voor de factor waarmee fluvoxamine de spiegel van clozapine verhoogt, maakt dit overigens niet uit.

In de studie van Lu (2002b) stijgt de plasmaconcentratie van clozapine op 50 mg fluvoxamine bij 6 patiënten met een factor 2,4 en na dosisverhoging tot 100 mg fluvoxamine met een factor 3,4. In

TABEL 1 Fluvoxamineadditie aan een stabiele dosis clozapine; concentraties van clozapine (en eventueel metabolieten) vooraf én na 1 week of langer bepaald

1 ^e Auteur jaar	N (aantal mannen)	Gem. leeftijd	Roker	Metaboliët	Gemiddelde factor spiegelstijging (uitersten) met addities fluvoxamine				
					25 mg fluvoxamine	50 mg fluvoxamine	100 mg fluvoxamine	150 mg fluvoxamine	200 mg fluvoxamine
Papetti 2007	4 (4)	37 (uitersten: 29-49)	4	clozapine	4,6	8,5 (4,8-11,6)			
Eap 2004	2 (2)	21,31	2	clozapine norclozapine			5,3 (4,3 resp. 6,25)		2,6
Veltkamp 2003	1 (1)	23	1	clozapine		1,7			
Lu 2002b	12 (12)	31,6 (SD: 8,5)	12	clozapine norclozapine clozapine-N-oxide		2,4 1,8	3,0 4,2		
Ozdemir 2001	1 (1)	31	1	clozapine norclozapine		3,5 2,5			
Lu 2000	18 (16)	30,1 (SD: 7,1)	8	clozapine norclozapine clozapine-N-oxide		2,3 (1,3-6,4) 1,8 (1,1-5,1)			Onveranderd
Fabrazzo 2000	16 (11)	35,1 (SD: 12,8)	5	clozapine norclozapine clozapine-N-oxide		3,6 2,3	5,5 3,5		
Heeringa 1999	1 (1)	44	-	clozapine				10,2	
Wetzel 1998	16 (13)	33,6 (SD: 8,9)	7	clozapine norclozapine clozapine-N-oxide		2,9 (1,7-6,0) 2,6 (1,7-5,9)			
Bender 1998	1 (1)	21	1	clozapine				11,0 (later 6,0 resp. 3,5)	
Kuo 1998	1 (1)	46		clozapine	1,2				
Chong 1997	1 (0)	24		clozapine		2,1 later	2,4		
Dequardo 1996	1 (0)	45		clozapine	3,7 later 4,7				
Koponen 1996	2 (2)	25,46		clozapine norclozapine				9,8 resp 3,4 4,8 resp 1,2	
Dumortier 1996	2 (niet vermeld)	23,25		clozapine			8,8, later 7,2		3,3 later 2,7
Hiemke 1994	1 (0)	29		clozapine norclozapine clozapine-N-oxide			8,1 3,0 0,65		
Jerling 1994	2 (niet vermeld)	niet vermeld		clozapine		4,7 resp. 9,0	11,6		
Weigmann 1993	1 (0)	38		clozapine			7,6		

de studie van Fabrazzo e.a. (2000) is dit 3,6 en 5,5. De spiegels van norclozapine lijken wat minder sterk te stijgen dan die van clozapine. Verder valt de sterke variatie op van de mate waarin de plasmaconcentratie stijgt. Het feit dat we een minimale

periode van 1 week gehanteerd hebben voor de clozapinebepaling na additie van fluvoxamine geeft een onderschatting van de uiteindelijke spiegelstijging. De eliminatiehalfwaardetijd van clozapine stijgt namelijk na additie van 50 mg fluvoxamine

mine gemiddeld van ongeveer 17 uur naar ongeveer 50 uur met een behoorlijke spreiding (Wetzel e.a. 1998).

Theoretisch wordt bij een eliminatiehalfwaardetijd van 50 uur 90% van de steady state waarde bereikt in ongeveer een week en 95% van de steady state waarde in 10 dagen. In de studie van Fabrazzo e.a. (2000) was na additie van 50 mg fluvoxamine de factor waarmee de clozapinespiegel steeg na 1 week 2,4 en na 2 weken 3,6. Het merendeel van de spiegelstijging treedt dus wel in de eerste week op en de waarde van 1 week geeft de clinicus althans enig houvast hoe verder te doseren wanneer de waarde na 1 week additie bekend is. Bij veel patiënten is er namelijk een ernstige psychotische ontregeling en kan een periode met onderdosering risico's met zich meebrengen. Daarbij kan het enige tijd duren voordat de laboratoriumuitslag bekend is.

Eén gerandomiseerd onderzoek (n = 68; 48 mannen en 20 vrouwen) toont metabole voordelen van de combinatie: er is minder gewichtstoename en minder stijging van glucose- en triglyceridewaarden in de fluvoxaminegroep (Lu e.a. 2004). Additie van 50 mg fluvoxamine leidde tot een 42% lagere benodigde clozapinedosis bij gelijke plasmaconcentraties van de moederstof en lagere concentraties norclozapine en clozapine-N-oxide. Mogelijk heeft norclozapine een ongunstiger metabool bijwerkingenprofiel. In een ander gerandomiseerd onderzoek leidt additie van fluvoxamine aan clozapine tot een gunstiger cytokineprofiel: in de fluvoxaminegroep zag men een minder snelle en minder sterke stijging van tumornecrosefactor-alfa en een snellere en hogere stijging van de leptinewaarde (Hinze-Selch e.a. 2000).

Wij hebben geen gecontroleerde studies gevonden waarin het effect van additie van fluvoxamine op de psychiatrische symptomen onderzocht is. Er zijn wel een aantal case-reports en open studies hierover gepubliceerd. Het wordt in deze studies niet duidelijk of een beschreven gunstig effect veroorzaakt werd door de fluvoxamine of door de adequatere plasmaconcentratie van de clozapine.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Bij 7 patiënten werd fluvoxamine (12,5 mg, 25 mg of 50 mg 1 maal daags) toegevoegd aan clozapine. Deze 7 patiënten waren allen langdurig in zorg bij Yulius, waren aanhoudend ernstig psychotisch, waarbij zowel klassieke als atypische antipsychotica onvoldoende resultaat hadden laten zien en allen hadden ernstige functionele beperkingen. Bij vijf patiënten was er sprake van een lage intelligentie en ontbrak probleembesef. Drie van hen waren chronisch opgenomen; twee hadden een voorgeschiedenis met ernstige agressie-incidenten, van wie één werd ingeschat als zeer gevaarlijk.

Tot nu toe was er afgezien van behandeling met clozapine vanwege gevaar voor ontrouw met de medicatie-inname en de noodzakelijke controles of waren eerdere behandelingen daarop stukgelopen. Deze patiënten hadden óf een lage spiegel ondanks een hoge dagdosis óf er was bij hen de verwachting (meestal wanneer aan het eind van de instelfase een dagdosis van 350 mg bereikt was) dat er een onacceptabel hoge dagdosis nodig zou zijn voor het bereiken van een therapeutische spiegel.

De invloed van fluvoxamineadditie op de clozapinespiegel is weergegeven in tabel 2. De vermelde clozapinespiegels waren bepaald in serum, afgenomen 12 uur na de laatste inname en op zijn vroegst 1 week na de additie (dus nog niet alle in de steady state, hetgeen betekent dat de gevonden spiegelstijging soms een onderschatting kan zijn). De gemiddelde factor van de spiegelstijging bij onze groep patiënten, ongeveer 2 tot 3, kwam overeen met de gegevens hierover in de literatuur.

Specifieke problemen deden zich niet voor, met uitzondering van een mogelijk (niet door de geconsulteerde neuroloog bevestigd) epileptisch insult waarbij we overwogen of de spiegelstijging te snel was geweest. Vier van de zeven patiënten gebruikten tot op het moment van schrijven van dit artikel de combinatie fluvoxamine-clozapine en bij hen was er een langdurende aanzienlijke verbetering van het ziektebeeld en het functioneren.

TABEL 2 Toename concentratie clozapine na additie fluvoxamine

Leeftijd	M/V	Reden	Orale dosis (in mg) vóór additie fluvoxamine	Gem. clozapine-plasmaconcentratie (in mg/l) vóór additie fluvoxamine (aantal metingen)	Gem. factor spiegelstijging: clozapineplasmaconcentratie na additie fluvoxamine t.o.v. clozapinemonotherapie (aantal metingen)			Comedicatie
					Na additie 12,5 mg fluvoxamine	Na additie 25 mg fluvoxamine	Na additie 50 mg fluvoxamine	
32	M	1	600	0,12 (1)		2,5 (1)	4,1 (4)	Antipsychoticum
32	M	1	400	0,22 (1)			2,4 (3)	Benzodiazepine; bètablokker
29	M	1	350	0,13 (1)			2,3 (2)	Antipsychoticum; bètablokker
49	M	2	1000	0,17 (10)	1,6 (6)	2,1 (1)		Antipsychotica (3); anticholinergicum; benzodiazepine
29	M	1	450	0,33 (2)		2,7 (8)		Antipsychoticum; bètablokker
32	M	1	350 resp. 300	0,27 (1) resp. 0,17 (1)		3,2 (1)		Laxeermiddel
39	M	1	200	0,10 (3)			2,6 (3)	-

* Reden van additie: (1) verwachting dat onacceptabele dagdosis nodig zou zijn; (2) ondanks hoge dagdosis lage spiegel.

BESPREKING

Antidepressiva, vooral selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), worden zeer regelmatig voorgeschreven bij patiënten met schizofrenie, vooral voor de frequent aanwezige comorbide depressies en angststoornissen, zoals obsessieve-compulsieve stoornissen, posttraumatische stressstoornis en sociale angst. Er zijn ook aanwijzingen dat met name fluoxetine en fluvoxamine negatieve symptomen verminderen (Silver 2003). Overigens lijkt clozapine, in elk geval bij een subgroep patiënten met schizofrenie, obsessieve-compulsieve stoornissen te induceren; deze kunnen ook een indicatie vormen voor behandeling met een SSRI (De Haan e.a. 2004).

Effect van SSRI-additie op clozapinespiegel

De effecten op de plasmaconcentratie van clozapine die optreden bij additie van andere SSRI's dan fluvoxamine (fluoxetine, sertraline, citalopram en paroxetine) zijn minder uitgesproken dan die van fluvoxamine of in sommige rapporten afwezig (Centorrino e.a. 1996; Michielsen e.a. 2007; Spina e.a. 2000; Wetzels e.a. 1998). Toch zijn in indivi-

duële gevallen forse spiegelstijgingen beschreven (bijvoorbeeld Sandson e.a. 2003). Vanwege de ernst van een clozapine-intoxicatie is het daarom zinvol om ook bij additie van deze SSRI's alert te zijn op intoxicatieverschijnselen en de spiegels van clozapine te bewaken. Van fluvoxamine echter is onomstreden dat dit een sterke stijging van de plasma-spiegel van clozapine geeft. Het is bekend dat fluvoxamine een potente remmer is van CYP 1A2 (Olesen & Linnet 2002). Andere SSRI's, zoals de reeds genoemde fluoxetine, sertraline, paroxetine en citalopram, zijn zwakke remmers van CYP 1A2 in vitro, maar de rol van de CYP's in het metabolisme van clozapine bij patiënten in vivo vereist verder onderzoek (Hemeryck & Belpaire 2002).

De eerste literatuurbeschrijvingen van dit effect zijn rapportages van (bijna)ongelukken (bijvoorbeeld Armstrong & Stephans 1997), later is fluvoxamineadditie steeds meer toegepast als doelbewuste interventie om met lagere orale doses clozapine of met een kleiner aantal tabletten toch een adequate clozapinespiegel te bereiken en zo de adherentie aan de behandeling te doen toenemen. Met name jonge, mannelijke rokers kunnen een hoge orale dosis clozapine nodig hebben om een adequate plasmaconcentratie te bereiken.

Overigens is het een misvatting te denken dat door de toevoeging van fluvoxamine er minder bijwerkingen zouden zijn. Weliswaar is de clozapinedosis lager, maar de bijwerkingen zijn spiegelafhankelijk en fluvoxamineadditie dient er alleen maar toe om eenzelfde spiegel bij minder clozapinetabletten te bereiken. Opvallend is dat in geen van de artikelen melding wordt gemaakt van bijwerkingen als gevolg van de fluvoxamine. Mogelijk is dit toe te schrijven aan de lage dosering fluvoxamine.

Vooralsnog niet gerepliceerd gerandomiseerd onderzoek toont metabole voordelen aan van de combinatie: mogelijk in relatie tot een minder sterke stijging van de metaboliet norclozapine die ongunstigere metabole eigenschappen zou hebben dan de moederstof clozapine. De behandelduur in dit onderzoek is begrijpelijkerwijs kort en de klinische relevantie nog onduidelijk.

Optimale behandeling

Indien de indicatie voor behandeling met clozapine gesteld wordt, dient die zo optimaal mogelijk uitgevoerd te worden. Alleen dan kan men voordeel halen uit de werkzaamheid van clozapine bij therapieresistentie en uit het gunstige effect op comorbide agressie, suïcidaliteit en middelenmisbruik. Voor een optimale behandeling zijn voldoende plasmaconcentratie en adherentie aan de behandeling cruciaal. Zelfs een korte onderbreking gevolgd door herstarten met de oude dosering kan riskant zijn (Benckhuijsen & Keet 2007). Men kan het voorschrijven van clozapinetabletten van 200 mg overwegen om zo het aantal tabletten omlaag te brengen. Aangezien er soms combinaties met tabletten van 100 en 25 mg nodig zijn, lukt het in de praktijk ook dan niet altijd de hoeveelheid tabletten beperkt te houden.

Praktijkadviezen

Fluvoxamineadditie kan, zoals gezegd, een middel zijn om de adherentie te vergemakkelijken. De te verwachten winst in de vorm van toename van de therapietrouw moet men afwegen

tegen de risico's, met name die op een intoxicatie. De stijging van de clozapinespiegel kan interindividueel sterk verschillen en is niet te voorspellen. Er zijn gevallen beschreven waarbij de spiegel met een factor 5-10 steeg en zelfs hoger. Verder zou het toevoegen van een tweede middel het medicatieregime ingewikkelder kunnen maken: dit zou men samen met de patiënt moeten afwegen.

Bij overgaan tot additie dient men te bedenken dat de mate van spiegelverhoging afhankelijk zal zijn van de fluvoxaminedosis. Bij additie van 25 of 50 mg fluvoxamine stijgt de spiegel gemiddeld met een factor 2-3. Ons advies is om in eerste instantie aan de hand van eerdere spiegelbepalingen een veiligheidsmarge te nemen en eventueel vooraf de clozapinedosering te verlagen om het risico van een intoxicatie te verminderen. Verder adviseren we in eerste instantie slechts 25 mg fluvoxamine toe te voegen en onder controle van de clozapinespiegel de fluvoxaminedosis in stappen van 25 mg (elke twee weken) op te hogen tot maximaal 100 mg. Zoals we reeds schreven, wordt theoretisch bij een eliminatiehalfwaardetijd van 50 uur 90% van de nieuwe steady state waarde na ongeveer een week bereikt, maar gezien de resultaten van Fabrazzo e.a. (2000) is dat mogelijk een onderschatting.

Additie van fluvoxamine dient niet te geschieden met het doel om méér antipsychotisch effect te krijgen: er zijn geen vergelijkende onderzoeken naar de effecten op de psychiatrische symptomen met clozapine als monotherapie dan wel in combinatie met fluvoxamine gedaan. Datzelfde geldt voor de mogelijke metabole voordelen van de combinatie: daarvoor zijn te weinig studies voorhanden.

Verder moeten we vermelden dat het gaat om off-labelvoorschrijven en dat er formeel gesproken geen onderzoek beschikbaar is over de veiligheid op lange termijn. Daarom adviseren we intercollegiaal overleg te hebben, informed consent van de patiënt en indien nodig van de omgeving te verkrijgen en dit te documenteren. Alles overziend – ook de in dit artikel beschreven casussen en de ruime klinische ervaring die er inmiddels mee is

opgedaan – is additie van fluvoxamine in de beschreven situaties en met de nodige voorzorgsmaatregelen een welkome aanvulling.

LITERATUUR

- Armstrong SC, Stephans JR. Blood clozapine levels elevated by fluvoxamine: potential for side-effects and lower clozapine dosage. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 11.
- Benckhuijsen JA, Keet IP. Delirium bij herstart clozapine na korte onderbreking. *Tijdschr Psychiatr* 2007; 49: 661-5.
- Bender S, Eap CB. Very high cytochrome P4501A2 activity and nonresponse to clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1048-50.
- Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, Kando J, Volpicelli SA, Flood JG. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 820-2.
- Chong SA, Tan CH, Lee HS. Worsening of psychosis with clozapine and selective serotonin reuptake inhibitor combination: two case reports. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 68-9.
- ClozapinePlusWerkgroep (z.j.). <http://clozapinepluswerkgroep.nl>.
- De Haan L, Oekeneva A, van Amelsvoort T, Linszen D. Obsessive-compulsive disorder and treatment with clozapine in 200 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 524.
- Dequardo J, Roberts M. Elevated clozapine levels after fluvoxamine initiation. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 840-1.
- DuMortier G, Lochu A, Colen de Melo P, Ghribi O, Roche-Rabreau D, DeGrassat K, e.a. Elevated clozapine plasma concentrations after fluvoxamine initiation. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 738-9.
- Eap CB, Bender S, Jaquenoud Sirot E, Cucchia G, Jonzier-Perey M, Baumann P, e.a. Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 214-9.
- Fabrazzo M, La Pia S, Monteleone P, Mennella R, Esposito G, Pinto A, e.a. Fluvoxamine increases plasma and urinary levels of clozapine and its major metabolites in a time- and dose-dependent manner. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 708-10.
- Heeringa M, Beurskens R, Schouten W, Verduijn MM. Elevated plasma levels of clozapine after concomitant use of fluvoxamine. *Pharm World Sci* 1999; 21: 243-4.
- Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 13-37.
- Hiemke C, Weigmann H, Härtter S, Dahmen N, Wetzel H, Müller H. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 279-81.
- Hinze-Selch D, Deuschle M, Weber B, Heuser I, Pollmacher 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: 163-9.
- Jaquenoud Sirot E, Knezevic B, Morena GP, Harenberg S, Oneda B, Crettol S, e.a. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 319-26.
- Jerling M, Lindtsröm L, Bondesson U, Bertilsson L. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 368-74.
- Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 69-71.
- Kuo FJ, Lane HY, Chang WH. Extrapyramidal symptoms after addition of fluvoxamine to clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 483-4.
- 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: 594-99.
- Lu ML, Lane HY, Chang WH. Fluvoxamine-clozapine interaction: time-dependent? *J Clin Psychopharmacol* 2002a; 22: 439-40.
- Lu ML, Lane HY, Jann MW, Chang WH. Dosing strategies of clozapine-fluvoxamine cotreatment. *J Clin Psychopharmacol* 2002b; 22: 626-8.
- Lu ML, Lane HY, Lin SK, Chen KP, Chang WH. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 766-71.
- Michielsen PJS, Thunnissen MM, van den Bossche B. Clozapine en selectieve serotonineheropnameremmers: risico's op toxiciteit. *Tijdschr Psychiatr* 2007; 49: 655-9.
- Olesen OV, Linnet K. Comments on in vitro and in vivo studies of fluvoxamine-clozapine interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 527-8.
- Ozdemir V, Kalow W, Okey AB, Lam MS, Albers LJ, Reist C, e.a. Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C→A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 603-7.

- Papetti F, Morel-Pingault V, Buisse V, Maziere L, Banayan M, Thauby S, e.a. Clozapine-resistant schizophrenia related to an increased metabolism and benefit of fluvoxamine: four case reports. *Encephale* 2007; 33: 811-8.
- Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, Richmond G, e.a. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 133-6.
- Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 70-8.
- Sandson NB, Cozza KL, Armstrong SC, Eckermann G, Fischer BA, Phillips B. Clozapine case series. *Psychosomatics* 2007; 48: 170-5.
- Schulte P. What is an adequate trial with clozapine?: therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 607-18.
- Silver H. Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 305-13.
- Spina E, Avenoso A, Salemi M, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, e.a. Plasma concentrations of clozapine and its major metabolites during combined treatment with paroxetine or sertraline. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 213-7.
- Veltkamp R, Kaiser LHM. Clozapine en fluvoxamine samen is meer dan twee keer alleen. *Tijdschr Psychiatr* 2003; 45: 347-51.
- Weigmann H, Muller H, Dahmen N, Wetzell H, Hiemke C. Interactions of fluvoxamine with the metabolism of clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 209.
- Wetzell H, Anghelescu I, Szegedi A, Wiesner J, Weigmann H, Härter S, Hiemke C. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 2-9.

AUTEURS

MARLIES WIGARD, psychiater, Yulius Geestelijke Gezondheid te Dordrecht.

ARTHUR VAN GOOL, psychiater en plaatsvervangend A-opleider, Yulius Academie, Yulius Geestelijke Gezondheid te Dordrecht.

P.F.J. (RAPHAEL) SCHULTE, psychiater en A-opleider, GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

Correspondentieadres: Marlies Wigard, Yulius Geestelijke Gezondheid, Postbus 753, 3300 AT Dordrecht.

E-mail: m.wigard@yulius.nl.

Srijdige belangen: dr. P.F.J. Schulte heeft in de afgelopen 5 jaar van de farmaceutische bedrijven AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly en Lundbeck een gedeeltelijke terugbetaling voor het bijwonen van een symposium en/of honoraria ontvangen voor lezingen gehouden op wetenschappelijk bijeenkomsten.

Dr. P.F.J. Schulte is bestuurslid van de ClozapinePlusWerkgroep.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 2-7-2012.

SUMMARY

Addition of fluvoxamine to clozapine: theory and practice – M.E.H. Wigard, A.R. van Gool, P.F.J. Schulte –

BACKGROUND The addition of fluvoxamine to clozapine induces a rise of plasma concentrations of clozapine. This enables the prescription of a lower number of clozapine tablets, yet it attains sufficient clozapine plasma concentrations, and facilitates treatment adherence.

AIM Providing practical advice for the practical implementation of the addition of fluvoxamine to clozapine.

METHOD A review of the literature with Ovid Medline and the presentation of a case series (N=7).

RESULTS Addition of 25 or 50 mg fluvoxamine induces a mean rise of plasma concentrations of clozapine with a factor 2-3, probably even higher with the addition of 100 mg. However, the range of this factor varies considerably between individuals. The use of clozapine and fluvoxamine at the same time possibly has a favourable impact on the metabolic side-effects of clozapine.

CONCLUSION Addition of fluvoxamine to clozapine can lead to a dangerous rise of clozapine plasma concentrations. However, it can also be used to prescribe a lower number of clozapine tablets and to facilitate treatment adherence. A sufficient safety margin should be taken and regular control of clozapine plasma concentrations is mandatory.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)2, 113-121]

KEY WORDS addition, clozapine, fluvoxamine