

# Op naar een gepersonaliseerde clozapine-behandeling\*

C. Okhuijsen-Pfeifer, M.Z. van der Horst, J.J. Luykx

- Achtergrond** Clozapine is het effectiefste medicijn voor mensen met therapieresistente schizofrenie, maar het wordt minder vaak voorgeschreven dan in richtlijnen geadviseerd wordt.
- Doel** Om clozapinebehandeling te kunnen personaliseren onderzochten we de effectiviteit van clozapine als eerste- of tweedelijnsbehandeling en onderzochten we factoren die geassocieerd zijn met effectiviteit en bijwerkingen.
- Methode** We verzamelden gegevens van een uniek cohort van ruim 800 mensen met een schizofreniespectrumstoornis die clozapine gebruikten. We voerden meta-analyses uit om factoren te vinden die geassocieerd zijn met respons op clozapinebehandeling. Ook voerden we een genetische associatieanalyse uit naar relaties met bijwerkingen en ernst van de symptomen tijdens clozapinebehandeling.
- Resultaten** Uit onze meta-analyse bleek dat clozapine effectiever is dan andere antipsychotica wanneer het ingezet wordt als eerste- of tweedelijnsbehandeling. Daarnaast vonden we dat een jongere leeftijd, minder negatieve symptomen en het paranoïde subtype van schizofrenie geassocieerd waren met een betere clozapinerespons. In onze genetische analyses vonden we specifieke plekken op genen (loci) die geassocieerd waren met clozapinegeïnduceerde agranulocytose en neutropenie, terwijl polygene risicoscores geassocieerd waren met symptoomernst.
- Conclusie** Wij vonden dat clozapine ook vroeg tijdens het ziektebeloop effectief kan zijn en identificeerden factoren die de respons op behandeling met clozapine in de toekomst kunnen helpen voorspellen. Deze bevindingen kunnen bijdragen aan de start van een gepersonaliseerde clozapinebehandeling.

Clozapine wordt vooral voorgeschreven aan mensen met lastig behandelbare psychotische klachten, zoals mensen met schizofreniespectrumstoornissen die niet goed reageerden op eerdere antipsychotica.<sup>1</sup> In dit artikel verstaan we onder ‘schizofreniespectrumstoornissen’: schizofrenie, schizoaffectieve stoornis, schizofreniforme stoornis en psychose niet anderszins omschreven. Al deze aandoeningen hebben gemeen dat mensen positieve, negatieve en cognitieve symptomen kunnen ervaren.<sup>2</sup> Om deze klachten (met name de positieve symptomen) te verminderen, worden antipsychotica voorgeschreven. Er is van tevoren niet met zekerheid te zeggen of iemand goed zal reageren op een bepaald antipsychoticum, waardoor vaak verschillende antipsychotica geprobeerd worden.

De huidige richtlijnen stellen dat clozapine pas als derde antipsychoticum gebruikt kan worden, nadat twee andere antipsychotica lang genoeg (minimaal 6 weken) en in een voldoende hoge dosering geprobeerd

zijn.<sup>3</sup> Als mensen na gebruik van twee antipsychotica nog onvoldoende verlichting van klachten hebben, worden de klachten als therapieresistent beschouwd en kan clozapine voorgeschreven worden.<sup>3</sup> In de praktijk worden deze richtlijnen echter niet altijd gevolgd en wordt clozapine vaak pas veel later in de behandeling of helemaal niet voorgeschreven.<sup>4</sup> Wanneer we bijwerkingen en effectiviteit zouden kunnen voorspellen, kunnen artsen en patiënten gerichter een keuze maken over het gebruik van clozapine. Mensen die een grote kans hebben op een goede respons en een lagere kans op het optreden van bijwerkingen zouden bijvoorbeeld eerder kunnen starten met clozapine, terwijl mensen met een hogere kans op het optreden van bijwerkingen de behandeling zouden kunnen uitstellen of hierop zouden kunnen aanpassen. Denk hierbij bijvoorbeeld aan een langzamer titratieschema, meer frequente bloedcontroles of het voorschrijven van metformine om gewichtstoename te verminderen. Dit kan het risico op

## AUTEURS

**Cynthia Okhuijsen-Pfeifer**, psycholoog en projectmanager, Hersencentrum UMC Utrecht, en afd. Psychiatrie, Universiteit Utrecht, Utrecht.

**Marte Z. van der Horst**, promovenda, afd. Psychiatrie, UMC Utrecht en arts in opleiding tot psychiater, GGNet, Warnsveld.

**Jurjen J. Luykx**, onderzoeker, afd. Psychiatrie, Maastrichts Universitair Medisch Centrum, Universiteit Maastricht, Maastricht; onderzoeker, afd. Psychiatrie, Hersencentrum UMC Utrecht, Universiteit Utrecht, Utrecht; en psychiater, GGNet, Warnsveld.

## Correspondentie

Dr. Cynthia Okhuijsen-Pfeifer  
(cynthiaokhuijsen@gmail.com).

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-9-2022.

## Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(2):107-112

nadelige gevolgen van clozapinebehandeling verkleinen en kan onderbehandeling door het onnodig uitstellen ervan voorkómen, waardoor behandeluitkomsten verbeteren.

### Clozapine eerder in het behandeltraject

Uit eerdere onderzoeken blijkt dat wanneer clozapine vergeleken wordt met andere antipsychotica, het steeds een van de effectiefste middelen is.<sup>5</sup> Echter, bij zulke onderzoeken kijkt men vaak alleen naar clozapinegebruik voor de behandeling van therapieresistente schizofrenie. Ons eerste doel was het uitvoeren van meta-analyses waarbij we literatuur gebruikten waarin men clozapine vergeleek met andere antipsychotica als eerste- of tweedelijnsbehandeling bij mensen bij wie een schizofreniespectrumstoornis gediagnosticeerd was.<sup>6</sup> Het bleek dat clozapine ook dan effectiever is dan andere antipsychotica (Hedges'  $g = 0,220$ ;  $p = 0,026$ ; 95%-BI: 0,026-0,414; **figuur 1**), vooral vergeleken met risperidon (Hedges'  $g = 0,274$ ;  $p = 0,030$ ; 95%-BI: 0,027-0,521). Het is nog onbekend of het bijwerkingenprofiel van clozapine anders is als het als eerste- of tweedelijnsbehandeling wordt ingezet. Ons onderzoek suggereert dat we clozapine in sommige gevallen als tweedekeusbehandeling kunnen overwegen in plaats van als derde keus (**figuur 1**).

### Ervaren barrières bij het voorschrijven

Voordat we verdergingen met onderzoek naar voorspelers van respons op clozapine, wilden we weten welke barrières behandelaars ervoeren bij het voorschrijven van clozapine. Immers, als we die kennen, zouden hier mogelijk gerichte interventies op toegepast kunnen worden. Om deze reden voerden we een enquête uit onder psychiaters en verpleegkundig specialisten (professionals, al dan niet in opleiding).<sup>7</sup> Hierbij vroegen we naar barrières die de patiënten volgens de professionals

ervoeren en barrières die zij zelf ervoeren als voorschrijvers.

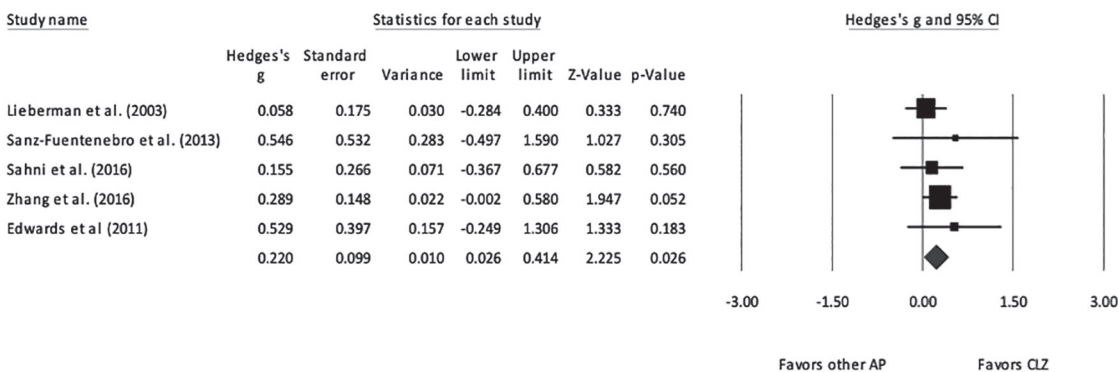
Patiëntgerelateerde redenen om clozapinebehandeling uit te stellen waren (in volgorde van afnemende frequentie van rapporteren door behandelaars): 1. de regelmatige bloedtesten, 2. zorgen over bijwerkingen en 3. het niet willen omschakelen naar andere medicatie. Professionalgerelateerde redenen waren: 1. de regelmatige bloedtesten, 2. zorgen over bijwerkingen en 3. angst voor complicaties gerelateerd aan de behandeling. Verder bleken professionals zich meer zorgen te maken over zeer ernstige bijwerkingen, terwijl patiënten (volgens professionals) zich vaker bekommerden over de veelvoorkomende vervelende bijwerkingen, zoals gewichtstoename.

### Mogelijke voorspelers van clozapinerespons

Daarna hebben we nog andere meta-analyses uitgevoerd om te onderzoeken of demografische en klinische variabelen de respons op clozapine zouden kunnen voorspellen.<sup>8</sup> Dit keer gebruikten we onderzoeken waarbij clozapine werd gebruikt volgens de richtlijnen (minimaal als derde antipsychoticum). We vonden dat een jongere leeftijd, het ervaren van minder negatieve symptomen bij aanvang van het onderzoek en het paranoïde subtype van schizofrenie geassocieerd waren met een betere respons.

Hierbij moeten we opmerken dat het paranoïde subtype van schizofrenie vaker in eerdere stadia van schizofrenie wordt gediagnosticeerd, wat zou kunnen betekenen dat jongere leeftijd en het paranoïde subtype van schizofrenie met elkaar samenhangen of zelfs één factor zijn. Ook moeten we opmerken dat de subtypes schizofrenie uit de DSM-5 zijn verdwenen. Aangezien het paranoïde subtype het meest voorkomt, is ons vermoeden dat een typische vorm van schizofrenie mogelijk beter reageert op clozapine dan een minder typische vorm. Daarnaast

**Figuur 1. Forestplot van de meta-analyse met als uitkomstmaat respons op ander antipsychoticum (AP) vs. clozapine (CLZ)**



is het belangrijk te weten dat de negatieve symptomen waren gemeten met de *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS), waar de negatieve subschaal ook vragen naar cognitieve symptomen bevat.<sup>9</sup>

Ook interessant is dat geslacht, roken, gewicht, aantal jaar opleiding, huwelijks status, leeftijd tijdens het begin van de schizofreniespectrumstoornis, leeftijd van eerste opname, aantal opnames, duur van de ziekte, duur van de opnames, ernst van de ziekte, positieve symptomen, clozapinedosering en de bloedspiegels niet geassocieerd waren met respons. Het is belangrijk hierbij te benadrukken dat de onderzoeken naar clozapinebloedspiegels crosssectionele studies waren met weinig participanten, waardoor het onwaarschijnlijk was een effect te vinden.

De bevindingen zijn belangrijk omdat een jongere leeftijd, minder negatieve symptomen bij aanvang en een typische presentatie van schizofrenie eenvoudig in de klinische praktijk meegenomen zouden kunnen worden bij de overweging om clozapine te starten.

### Genetische associaties met clozapinegeïnduceerde agranulocytose en neutropenie

Tot dusver lag de focus op de effectiviteit van clozapine en het voorspellen daarvan. Naast effectiviteit is veiligheid echter ook een belangrijk aspect bij de behandeling met dit middel, met name door de verhoogde kans op clozapinegeïnduceerde agranulocytose en neutropenie (CIN/CIA).<sup>10</sup> De gezamenlijke kans op CIN/CIA bedraagt ongeveer 3,8%, al schatten veel behandelaars deze kans (onterecht) hoger in.<sup>11</sup> Als we, naast de effectiviteit, ook de kans op CIN/CIA kunnen voorspellen, zullen artsen meer bereid zijn clozapine voor te schrijven en zullen patiënten mogelijk minder huiverig zijn om het te proberen. Ook hoeven er bijvoorbeeld minder bloedcontroles uitgevoerd te worden bij mensen met een zeer laag risico op CIN/CIA.

De hypothese is dat het risico op CIN/CIA vooral wordt bepaald door het hebben van bepaalde varianten van *single-nucleotidepolymorfismen* (SNP's). Een SNP is een variatie in het DNA die één nucleotide (bouwsteen) beslaat en bij meer dan 1% van de individuen in een

populatie voorkomt.<sup>12</sup> Met genomwijde associatiestudies (GWAS'en) wordt hypothesevrij gezocht naar associaties tussen een bepaald fenotype en miljoenen SNP's verspreid over het genoom.<sup>12</sup> In dit geval is dat fenotype CIN/CIA. Uit eerdere GWAS'en bleken 4 SNP's significant geassocieerd met het krijgen van CIN/CIA: rs113332494 (op het gen *HLA-DQB1*), rs41549217 (op het gen *HLA-B*), rs1546308 en rs149104283 (beide op het gen *SCLO1B3/SCLO1B7*).<sup>13,14</sup>

Deze relatief weinig voorkomende varianten hebben wij onderzocht, waarbij we ook keken naar verschillen tussen etnische groepen, omdat dit van invloed kan zijn op de resultaten van genetische studies.<sup>15</sup> De groepen waren Turken, blanken (Noord-West-Europese en Turkse mensen) en totaal (blank en alle andere etniciteiten). Vanuit een genetisch perspectief worden Turkse mensen ook als blank gezien. Daarom hebben wij in dit onderzoek de Turkse mensen samen met de Noord-West-Europese mensen als één groep (blank) onderzocht. Omdat genetische verschillen binnen groepen ook ruis kunnen geven, hebben we de Turkse mensen ook apart geanalyseerd. De Noord-West-Europese groep had daar te weinig mensen met CIN/CIA voor.

Wij vonden dat alleen rs113332494 significant geassocieerd was met CIN/CIA in alle groepen (tabel 1). De negatieve voorspellende waarde (NPV) voor rs113332494 was erg hoog (NPV = 94,6; betrouwbaarheidsinterval 89,6-97,6). Dit betekent dat wanneer iemand getest wordt op deze variant en deze niet blijkt te hebben, met relatief hoge zekerheid gezegd kan worden dat de kans op CIN/CIA laag is. Daarnaast vonden we verschillen tussen etnische groepen voor rs41549217. Deze SNP was nominaal significant geassocieerd met CIN/CIA in de blanke groep, maar niet in de Turkse groep alleen.

Wanneer we deze groepen samennamen en mensen met gemengde etniciteit toevoegden, werd de p-waarde hoger (in plaats van lager), ondanks het vergroten van de statistische power. Dit kan betekenen dat de biologische mechanismen ten minste gedeeltelijk verschillen tussen mensen van blanke afkomst vergeleken met mensen van niet-blanke afkomst. Dit is in overeenstemming met het feit dat individuen van Afrikaanse komaf vaak lagere

**Tabel 1. resultaten van de logistische regressie met clozapinegeïnduceerde agranulocytose en neutropenie (CIN/CIA) als uitkomstmaat per SNP per etniciteit; Turkse etniciteit, blank (Noordwest-Europees + Turks) en totaal (blank en een mix van andere etniciteiten)**

SNP	Turks			Blank			Totaal		
	OR	p	N*	OR	p	N*	OR	p	N*
rs1546308	1,15	0,871	26/90	0,81	0,755	31/184	0,78	0,705	31/202
rs149104283	2,83	0,199	25/90	2,69	0,175	30/184	2,44	0,209	30/202
rs41549217 (A)	4,27	0,054	26/59	3,92	0,018	31/151	2,74	0,053	31/169
rs113332494	25,74	<b>2,8 x 10<sup>-5</sup></b>	16/54	45,74	<b>9,3 x 10<sup>-6</sup></b>	17/134	51,94	<b>3,5 x 10<sup>-8</sup></b>	17/148

OR: *oddsratio* minor allel; p = p-waarde; N = steekproef participanten met succesvolle genotypering per SNP; \*CIN/CIA versus controlegroep. Significante resultaten zijn **dikgedrukt**, de resultaten die significant waren, maar dat niet meer waren na strikte bonferronicorrectie zijn *schuingedrukt*.

normaalwaarden hebben voor het totaal aantal witte bloedcellen en er in andere GWAS'en gevonden werd dat er andere SNP's geassocieerd zijn met CIN/CIA bij mensen van Afrikaanse komaf.<sup>16,17</sup>

Tot slot hebben we een meta-analyse uitgevoerd door onze data te combineren met die van de twee eerdere GWAS'en. In deze analyse (met alleen mensen met een blanke etniciteit) waren rs113332494, rs41549217 en rs149104283 significant geassocieerd met het krijgen van CIN/CIA (**tabel 2**). Genetisch vervolgonderzoek zou zich daarom moeten richten op deze genetische varianten en de klinische toepasbaarheid.

### Genetische associaties met symptoomernst

Tot slot hebben we zelf genomewijde associatieanalyses uitgevoerd om genetische verschillen tussen mensen met hoge en lage symptoomernst tijdens clozapinebehandeling te onderzoeken, omdat dit iets kan zeggen over de mate van respons op clozapine.<sup>18</sup> We onderzochten data van 804 mensen die clozapine gebruikten in verschillende typen genetische analyses.

In de GWAS vonden we geen SNP die genomewijd geassocieerd was met symptoomernst. Hierbij is het goed te weten dat de p-waarde voor significantie in GWAS'en zeer strikt is vastgesteld om te corrigeren voor het uitvoeren van multiële testen: het afkappunt voor significantie ligt niet op 0,05, maar op  $5 \times 10^{-8}$ . Wel werd een suggestieve associatie gevonden tussen symptoomernst en rs1923778 op het *NFIB*-gen ( $p = 3,78 \times 10^{-7}$ ), dat in

eerder onderzoek geassocieerd werd met een verhoogd risico op subtherapeutische clozapinespiegels.<sup>19</sup> Ook onderzochten we of symptoomernst samenhangt met polygene risicoscores (PRS's) voor schizofrenie en *cross-disorder* (het totaal van de diagnoses schizofrenie, bipolaire stoornis, depressieve stoornis, autismespectrumstoornis en ADHD). Een PRS is te beschouwen als een maat voor de genetische aanleg die iemand heeft om een bepaalde aandoening te krijgen. Dit betekent dat als iemand een relatief hoge PRS heeft voor bijvoorbeeld schizofrenie, hij of zij in vergelijking met de standaardpopulatie meer risicoverhogende varianten in zijn of haar DNA heeft, waardoor zijn of haar genetische aanleg op het krijgen van schizofrenie groter is (zie themanummer *Genetica* van het *Tijdschrift voor Psychiatrie* van mei 2022).

Wij vonden een significante associatie tussen een lage symptoomernst en een hoge schizofrenie-PRS en *cross-disorder*-PRS. Patiënten met een schizofrenie-PRS in het hoogste tertiel hadden 1,94 keer meer kans op een lage symptoomernst tijdens clozapinebehandeling dan mensen uit het laagste tertiel ( $p = 6,84 \times 10^{-4}$ ; 95%-BI: 1,33-2,81). Daarnaast hadden patiënten in het hoogste PRS-deciel 2,26 keer meer kans op een lage symptoomernst tijdens clozapinebehandeling dan patiënten in het laagste deciel ( $p = 3,96 \times 10^{-3}$ ; 95%-BI: 1,30-3,91). Dit betekent dat mensen met meer genetische risicovarianten voor schizofrenie gemiddeld minder symptomen hebben tijdens clozapinebehandeling dan mensen met

**Tabel 2. Resultaten meta-analyse per SNP**

SNP	Allel 1	Allel 2	N*	df	p	OR	95%-BI	I <sup>2</sup>	p heterogeniteit
rs1546308	t	c	258/6963	2	0,244	0,82	0,59-1,15	87,8	<b>2,73x10<sup>-4</sup></b>
rs149104283	t	c	257/6963	2	<b>5,54 x 10<sup>-9</sup></b>	4,12	2,56-6,63	18,5	0,293
rs41549217	t	g	192/1347	1	<b>7,19 x 10<sup>-9</sup></b>	4,50	2,70-7,49	0	0,790
rs113332494	c	g	238/1635	2	<b>2,05 x 10<sup>-8</sup></b>	10,90	4,73-25,09	55,1	0,108

N = steekproefgrootte, \*verdeeld in CIN/CIA versus controlepersonen, df = vrijheidsgraden, P = p-waarde meta-analyse, OR = *oddsratio*, 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval van oddsratio's, I<sup>2</sup> beschrijft het percentage variatie tussen de studies veroorzaakt door heterogeniteit (en niet door kans), p heterogeniteit hoort bij I<sup>2</sup>. **Dikgedrukte** p-waarden geven significante resultaten weer.

minder risicovarianten. Deze zelfde associatie vonden we bij PRS's voor *cross-disorder*.

Als laatste onderzochten we de associatie tussen symptoomernst en enzymactiviteit voorspeld door genotypes zowel als andere factoren, zoals comedicaatie. Dit is relevant, omdat we grote verschillen zien in de hoogte van clozapinebloedspiegels tussen mensen die eenzelfde dosering van het middel gebruiken. Dit kan deels verklaard worden door een verschil in enzymactiviteit. Clozapine wordt met name door CYP1A2 en in mindere mate door CYP3A4, CYP2D6 en CYP2C19 gemetaboliseerd. Mensen met een hoge activiteit van een of meer van deze CYP-enzymen hebben een versnelde afbraak van clozapine en daardoor soms een lagere bloedspiegel. In deze analyse corrigeerden we voor niet-genetische factoren die van invloed kunnen zijn op enzymactiviteit, zoals roken en het gebruik van fluvoxamine (die respectievelijk de spiegel verlagen en verhogen). We vonden dat CYP2C19-enzymactiviteit was geassocieerd met symptoomernst tijdens clozapinebehandeling (oddsratio (OR); 1,59; 95%-BI: 1,13-2,24;  $p = 8,44 \times 10^{-3}$ ), terwijl we geen associatie vonden met CYP1A2, het meest betrokken enzym. Met andere woorden: hoe meer activiteit van CYP2C19, hoe meer kans op lagere ernst van symptomen tijdens clozapinegebruik. Replicatiestudies zijn nodig om de bevindingen te kunnen duiden.

## DISCUSSIE

### Conclusies en klinische implicaties

De belangrijkste conclusies van dit overzichtsartikel zijn dat:

- clozapine ook effectiever is dan andere antipsychotica als het als eerste- of tweedelijnsbehandeling wordt ingezet bij mensen bij wie een schizofreniespectrumstoornis gediagnosticeerd is;
- de meest voorkomende redenen van professionals om clozapinebehandeling uit te stellen de regelmatige bloedtesten, zorgen om bijwerkingen en angst voor complicaties zijn;
- het hebben van een lagere leeftijd, het ervaren van minder negatieve symptomen en het paranoïde subtype van schizofrenie geassocieerd zijn met betere clozapinerespons;
- bepaalde, relatief weinig voorkomende genetische varianten geassocieerd zijn met een sterk verhoogd risico op CIN/CIA;
- een hogere PRS voor schizofrenie mogelijk samenhangt met het hebben van een lagere symptoomernst tijdens clozapinebehandeling.

Het is daarnaast belangrijk om te noemen dat voor een succesvolle behandeling met clozapine niet alleen de ernst of effectiviteit van de symptomen van belang is, maar ook het ontstaan van bijwerkingen. In de klinische praktijk bleek er geen gevalideerde vragenlijst te zijn die

alleen gericht is op clozapinegeïnduceerde bijwerkingen en die patiënten zelf ook eenvoudig kunnen invullen (bijvoorbeeld in de wachtkamer). Daarom hebben we een vernieuwde, Nederlandse vragenlijst gemaakt en gevalideerd, waaruit bleek dat bijwerkingen van clozapine valide te meten en te volgen zijn in de tijd (deze vragenlijst is beschikbaar via <https://www.tijdschrift-voorpsychiatrie.nl/assets/measuringinstruments/GASS-C-NL-R2.pdf>).<sup>20</sup>

### Sterke kanten en beperkingen

Sterke punten van de onderzoeken die we zelf hebben uitgevoerd, zijn het verzamelen van de gegevens van ruim 800 mensen die clozapine gebruikten en de robuustheid van de analyses. In diverse sensitiviteitsanalyses kwam hetzelfde naar voren als uit de hoofdanalyses.

Een beperking bij de eerste conclusie is dat deze gebaseerd is op een beperkt aantal studies in de meta-analyses, doordat er nog weinig bekend is over clozapine als eerste- of tweedelijnsbehandeling. Alle sensitiviteitsanalyses wezen echter in dezelfde richting.

De voornaamste beperking van de genetische analyses is dat we power misten doordat 800 participanten een relatief klein aantal is voor een GWAS en replicatie van onze bevindingen nog mist.

Daarnaast kan PRS op dit moment alleen nog in onderzoeksetting gebruikt worden en zijn er nog verschillende barrières die overwonnen dienen te worden voordat men PRS kan inzetten in de spreekkamer. Zo is de accuraatheid nog laag en zijn de scores nog veelal gebaseerd op onderzoeken uitgevoerd in westerse populaties, waardoor de resultaten moeilijk generaliseerbaar zijn naar mensen met een andere afkomst. Verder is nog de vraag hoe men zo'n ingewikkelde score als een PRS het beste kan communiceren aan de patiënt of diens familieleden, zodat er geen misverstanden ontstaan en men het risico op negatieve psychosociale gevolgen, zoals een toename van zorgen of angst, kan minimaliseren.<sup>21</sup> De data voor de genetische analyses van het huidige onderzoek zijn verzameld binnen het internationale clozapineconsortium (CLOZIN). Deze internationale studie loopt nog steeds en richt zich op het verzamelen van meer participanten om de resultaten te repliceren en uit te breiden ([www.clozinstudy.com](http://www.clozinstudy.com); **figuur 2** en **tabel 3**). Daarnaast is er recent een samenwerking gestart tussen het CLOZIN-consortium en het PSYCH-STRATA-onderzoek dat recentelijk een Horizon 2021-subsidie heeft gekregen.

### Aanbevelingen

Verder bevelen we aan om een grote klinische trial op te zetten waarin prospectief en longitudinaal data worden verzameld over het gebruik van clozapine als tweedelijnsbehandeling (in plaats van derdelijnsbehandeling of later) en waarin onderzocht wordt wat voorspellers zijn voor clozapinerespons, bijwerkingen en bloedspiegels (fenotypisch en genotypisch). Dit laatste gebeurt gedeel-



## Figuur 2. Centra actief in het CLOZIN-consortium



telijk in het nieuwe PSYCH-STRATA-onderzoek, wat het belang van de nieuwe samenwerking onderschrijft. Het uiteindelijke doel van de geschetste klinische studie is het bevestigen en klinisch toepassen van de gevonden resultaten, om uiteindelijk tot een meer gepersonaliseerde clozapinebehandeling te komen.

Tot slot is het belangrijk aandacht te besteden aan de praktische haalbaarheid en de ethiek van het op grote schaal genetisch testen bij mensen met therapieresis-

## Tabel 3. Informatie over de CLOZIN- en P-RISK-studie

### CLOZIN-studie

De data voor de genetische analyses van het huidige onderzoek zijn verzameld binnen het internationale clozapineconsortium (CLOZIN; [www.clozinstudy.com](http://www.clozinstudy.com); **figuur 2**).

Op dit moment hebben we meer dan 1000 clozapinegebruikers geïnccludeerd en de inclusie loopt nog. Ook is er recent een samenwerking gestart tussen CLOZIN en het PSYCH-STRATA-onderzoek, dat recentelijk een Horizon 2021-subsidie heeft gekregen.



### P-RISK-studie

In de P-RISK-studie onderzoeken we of mensen hun genetische risicoscore zouden willen weten en waarom, en hoe zo'n score het best gecommuniceerd kan worden (<https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/wetenschappelijk-onderzoek/de-p-risk-studie>). Hiervoor vindt een eenmalig interview plaats met familieleden van mensen met een psychiatrische stoornis. Voor meer informatie over een van deze studies kunt u contact opnemen via: [m.z.vanderhorst-10@umcutrecht.nl](mailto:m.z.vanderhorst-10@umcutrecht.nl)



tente schizofreniespectrumstoornissen. Wat betreft de praktische haalbaarheid zal het zowel in de fase van het onderzoek als een eventuele implementatie in de klinische praktijk regelmatig voorkomen dat patiënten weigeren mee te werken aan zulk onderzoek. Dat is bij elk onderzoek en elke behandeling het geval en dat is altijd het recht van een patiënt. Echter, in het CLOZIN-onderzoek waren er relatief weinig mensen met bezwaren die te maken hadden met het genetisch testen. Om de haalbaarheid te onderzoeken hebben we daarom de P-RISK-studie (zie **tabel 3**) opgezet binnen het UMC Utrecht. In deze studie onderzoeken we of mensen hun genetische risicoscore zouden willen weten en waarom, en hoe zo'n score het best gecommuniceerd kan worden.

## Toekomstbeeld

Onze hoop is dat wanneer iemand in de toekomst naar de kliniek of het ziekenhuis gaat, men demografische, klinische en genetische gegevens zal verzamelen om de respons op clozapine te voorspellen, zowel in termen van effectiviteit als bijwerkingen. In gezamenlijke besluitvorming kan men dan gericht de voor- en nadelen van clozapinebehandeling afwegen en kan men het beleid aanpassen op de specifieke situatie van die persoon. De patiënt voelt zich hierdoor betrokken bij de behandeling, wat de therapietrouw verbetert en de beste kans geeft op klinisch herstel. Professionals hebben meer handvatten en voelen zich zekerder om clozapine voor te schrijven en zullen daardoor dit middel tijdiger inzetten.

In vervolgonderzoek zal men onze bevindingen moeten gaan repliceren en uitbreiden om vast te stellen welke genetische en fenotypische variabelen het best gebruikt kunnen worden in dergelijke voorspellingen. Afhankelijk van het aantal vervolgonderzoeken, de uitvoering ervan, de bereidheid van patiënten om hieraan deel te nemen en de resultaten hiervan zal dit toekomstbeeld enige decennia op zich laten wachten. Dit betekent echter niet dat dit toekomstbeeld onrealistisch of onhaalbaar is.

## NOOT

\* Deze bijdrage is deels gebaseerd op de Nederlandse samenvatting van het proefschrift van de eerste auteur: 'Towards personalized treatment with clozapine', Universiteit Utrecht 7 oktober 2021 (<https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/406617>).

## LITERATUUR

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.