

Clozapine en koorts: vaar niet op de spiegel, maar op het klinisch beeld

S.R.T. Veerman, M.M. Beex-Oosterhuis, A.D. Ramlal, P.F.J. Schulte, J.P.A.M. Bogers

Bij gebruik van clozapine is koorts een belangrijk symptoom. Snelle diagnostiek naar de oorzaak van de koorts is essentieel. Dat kan van levensbelang zijn. Bij het instellen op clozapine, vooral in de eerste 3 weken, kan een benigne hyperthermie tot hoger dan 38°C optreden. Ook het maligne antipsychoticasyndroom komt voor bij clozapinegebruik en veroorzaakt koorts. Met name in de eerste 8 weken van de behandeling kan koorts een teken zijn van een zeldzame hypersensitiviteitsreactie op clozapine waarbij organen of orgaanbladen ontstoken raken.¹ Voorbeelden van hypersensitiviteitsreacties zijn myocarditis, serositis, pneumonitis, hepatitis, pancreatitis, nefritis, colitis en dermatologische aandoeningen. Bovendien kan pneumonie met koorts in de instelfase of bij onderhoudsbehandeling ontstaan door aspiratie bij sedatie en hypersalivatie.² Prevalentiecijfers van clozapinegeassocieerde pneumonie lopen sterk uiteen met een spreiding van 1,87 tot 34% en een oddsratio van 1,65 (1,19-2,11) in vergelijking met andere antipsychotica. Somatische comorbiditeit, hogere clozapinedoseringen en gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica geven een hoger risico op pneumonie. Dergelijke ontstekingen kunnen worden gemist of te laat onderkend door de psychiatrische toestand of het ontbreken van klassieke symptomen. Ten slotte kan koorts bij clozapine worden veroorzaakt doordat agranulocytose ontstaat.

In een volgend nummer van dit tijdschrift verduidelijken we in een commentaar over gelijktijdig gebruik van valproïnezuur en clozapine hoe intermediaire metabolieten van clozapine daling van het aantal neutrofiele granulocyten (ANC; *absolute neutrophil count*) geven door enerzijds direct toxische effecten op neutrofiele granulocyten of myeloïde precursorcellen in het beenmerg en anderzijds door triggering van een immunologische reactie.¹ De richtlijn van onze Clozapine Plus Werkgroep (CPW) voor het gebruik van clozapine uit 2013 biedt weinig concrete handvatten bij koorts (www.clozapineplus-werkgroep.nl/publicaties/richtlijn-voor-het-gebruik-van-clozapine/). Onduidelijkheid over hoeveel clozapine bij koorts dient te worden verlaagd, wanneer het moet worden gestopt en hoe snel het weer kan worden opgebouwd, leidt in de praktijk tot complicaties. Zo bestaat een risico op onderbehandeling met psychotische decompensatie bij standaard halvering van de clozapinedosis bij koorts. Maar door te snelle opbouw wanneer de ontsteking of infectie nog niet voorbij is, kan ook een clozapine-intoxicatie of aspiratiepneumonie worden veroorzaakt.

Voortschrijdend inzicht in de farmacokinetiek en de effecten van ontsteking of infectie op de vrije concentratie clozapine heeft geleid tot nieuwe aanbevelingen vanuit de CPW. In aanloop naar de revisie van onze richtlijn willen we deze nieuwe inzichten bij clozapine delen.

Therapeutische breedte en snelheid van de spiegelopbouw

Clozapine heeft een relatief smalle therapeutische breedte. Nauwkeurige dosering en monitoring van werking en bijwerkingen ondersteund door bepaling van clozapinespiegels zijn cruciaal om zowel effectiviteit als veiligheid te waarborgen. De verhouding tussen clozapinedosis en -spiegel kan interindividueel met een factor 45 verschillen.³ Echter, er is ook een goede concentratie-responsrelatie. In een goed uitgevoerde meta-analyse van 9 onderzoeken (n = 294) naar de clozapinespiegel bij adequate respons werd een dalspiegel van ~370 ng/ml vastgesteld met een interkwartielafstand (spreiding van middelste 50%) van 223-558 ng/ml.⁴ Sommige patiënten hadden dus al voldoende effect bij een spiegel onder de algemeen gehanteerde ondergrens van het therapeutisch venster (< 350 ng/ml) en een deel van de patiënten had hogere spiegels dan 550 ng/ml nodig.

Bij hogere spiegels dient men therapeutische effecten af te wegen tegen een verhoogde kans op bijwerkingen. Dit is dikwijls een uitdagende zoektocht. Ernstige, door clozapine geïnduceerde gastro-intestinale hypomobilititeit komt bij 50-80% van de clozapinegebruikers voor en in casusbeschrijvingen bleek de kans op paralytische ileus bij koorts toe te nemen.⁵ Bij clozapinespiegels ≥ 500 ng/ml treden vaker insulpen, myoklonieën en stotteren op.⁶ De kans op andere ongewenste effecten door clozapine neemt toe vanaf spiegels hoger dan 600-1000 ng/ml. De meeste klinische laboratoria hanteren een waarschuwingdrempel van 1000 ng/ml.

De snelheid waarmee de clozapinespiegel stijgt, heeft ook invloed op het optreden van bijwerkingen. Snelle stijging door snelle dosisverhoging of door een ontsteking kan sedatie, hypersalivatie, slikproblemen en verhoogd risico op aspiratiepneumonie veroorzaken.^{2,6} Bovendien kan tijdens het instellen op clozapine, met name bij snelle titratie of gelijktijdig gebruik van valproïnezuur, de genoemde hypersensitiviteitsreactie optreden met systemische tekenen van ontsteking (koorts, geïsoleerde stijging van C-reactief proteïne (CRP) of lupus erythematoses), waarbij mogelijk ook

een of meerdere organen worden aangetast.⁷ Koorts in de instelfase en een sterke stijging van het CRP tot hoger dan 25 mg/l hoeven daarom niet alleen vroege signalen te zijn van een infectie, maar kunnen ook op deze ernstige clozapinegeïnduceerde ontstekingsreactie wijzen.⁸ Vroegtijdig signaleren is van belang om aan de hand van het klinisch beeld clozapine ofwel meer geleidelijk op te bouwen, ofwel te staken.

Farmacokinetiek

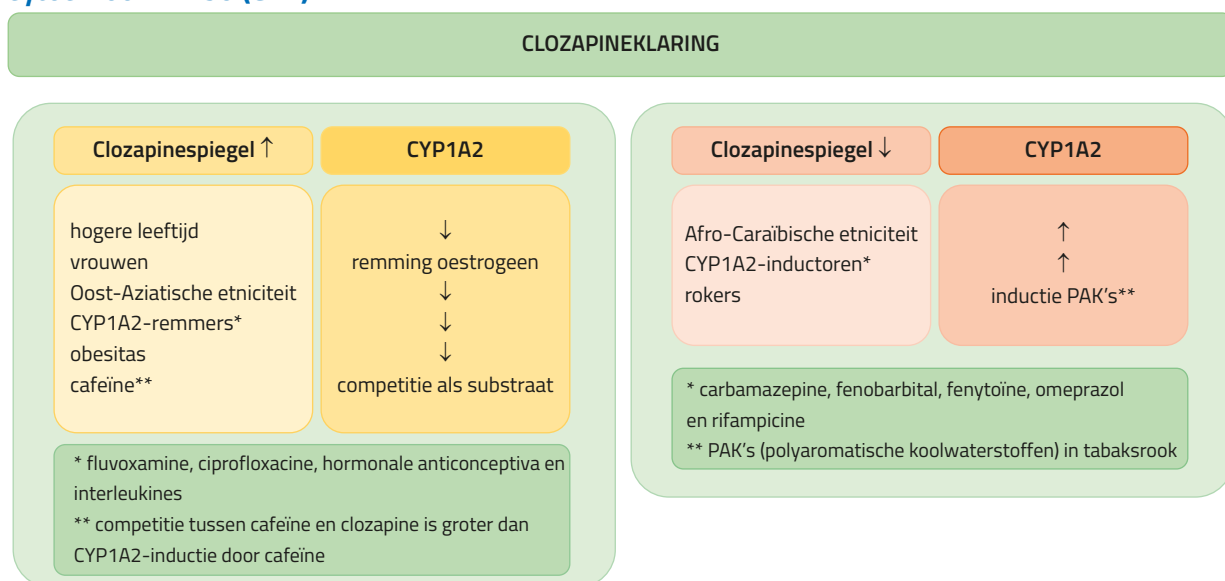
Clozapine wordt bij orale inname bijna volledig geabsorbeerd, maar als gevolg van het *first-passe* effect is de biologische beschikbaarheid beperkter: circa 50 tot 60% (www.medicines.org.uk/emc/product/4411/smpc). Mannen klaren clozapine sneller dan vrouwen en rokers sneller dan niet-rokers. Eliminatie is ook afhankelijk van de behandelduur. Na eenmalige inname is de gemiddelde halfwaardetijd 8 uur. Maar als iemand na herhaald gebruik clozapine stopt, duurt het één tot twee weken voordat clozapine helemaal uit het lichaam is (uitgaande van een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 36 uur voor een niet-rokende man).⁹ Dit verklaart waarom bij chronisch gebruik de spiegel langzamer daalt als de dosis in geval van bijvoorbeeld koorts wordt verlaagd. In de lever wordt clozapine voornamelijk omgezet door cytochroom P450 (CYP)1A2 en in mindere mate door achtereenvolgens CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 en CYP2C9 in de actieve metaboliet N-desmethylozapine (norclozapine).¹⁰ Door verschillen in clozapineklaring binnen en tussen individuen kunnen clozapinespiegels bij gelijke doses sterk uiteenlopen (**figuur 1**).^{7,9}

Fluvoxamine verlengt als sterke remmer van CYP1A2 de halfwaardetijd van clozapine. Juist vanwege deze interactie wordt deze combinatie vaak voorgeschreven om de clozapinespiegel te verhogen zonder het aantal tabletten te verhogen. In hoeverre de hogere clozapine/norclozapineratio een gunstig effect heeft op symptomen of bijwerkingen is nog onvoldoende onderzocht.

Een recent cohortonderzoek (n = 67) liet na additie van fluvoxamine (spreidingsbreedte 12,5-100 mg/dag) een toename zien van de verhouding tussen de mediane concentratie en dosis clozapine (C/D-ratio) van 0,70 naar 1,72, met meer dan een verdubbeling van de clozapinespiegel (stijging met factor 2,51).¹¹ Bij > 25 mg/dag fluvoxamine (vergeleken met ≤ 25 mg) en uitgangswaarden van spiegels van clozapine ≤ 350 ng/ml (vergeleken met > 350 ng/ml) werden grotere stijgingen van de clozapinespiegel gevonden.

Ook bij ontstekingsprocessen wordt de omzetting van clozapine door remming van het enzym CYP1A2 vertraagd – met name door interleukine (IL)-6.¹² IL-6 veroorzaakt hiernaast verdere stijging van de clozapinespiegel door downregulatie van het aantal CYP-enzymen. CRP als indirecte biomarker voor IL-6 is helaas niet als covariabele onderzocht.¹¹ Het is niet bekend of bij koortsige patiënten die fluvoxamine gebruiken de clozapinespiegel minder wordt beïnvloed door IL-6 doordat de CYP1A2-enzymen al geremd worden door fluvoxamine. In de bloedbaan zijn clozapine en norclozapine grotendeels (respectievelijk 95% en 90%) gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan alfa-1-zuur glycoproteïne (AGP), en in mindere mate aan albumine.¹³ Slechts de overige 5%, respectievelijk 10% zijn aanwezig

Figuur 1. Factoren die klinisch relevant zijn door invloed op het metabolisme van clozapine door cytochroom P450 (CYP)1A2†



†Daarbij wordt vergeleken met de CYP1A2-activiteit van jonge, blanke mannen.^{2,3,7,10} Bij een lagere CYP1A2-activiteit of gelijktijdige metabolisatie van cafeïne verloopt metabolisatie van clozapine langzamer en is de clozapinespiegel hoger. Wanneer de CYP1A2-activiteit hoger is, verloopt de clozapinemetabolisatie sneller en is de spiegel lager.

Figuur 2. Adviezen van de CPW bij koorts en/of infectie of ontsteking

CLOZAPINE – KOORTS / INFECTIE / ONTSTEKING			
BIJ TEMPERATUUR $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / INFECTIE / ONTSTEKING: DOSISREDUCTIE OP BASIS VAN KLINISCH BEELD			
geen intoxicatieverschijnselen	CRP = ? / < 25 mg/l	spiegel = ? / $\uparrow$	continueren dosis
lichte intoxicatieverschijnselen	CRP = ? / > 25 mg/l	spiegel = ? / $\uparrow$	dosis verlagen naar 1/2
matige intoxicatieverschijnselen	CRP = ? / > 50 mg/l	spiegel = ? / $\uparrow$	dosis verlagen naar 1/3
ernstige intoxicatieverschijnselen	CRP = ? / > 100 mg/l	spiegel = ? / $\uparrow$	overweeg tijdelijk staken
? = onbekend; $\uparrow$ = verhoogd			

Figuur 3. Verschijnselen bij verschillende gradaties van clozapine-intoxicatie (<https://toxicologie.org/clozapine/>)

CLOZAPINE-INTOXICATIE		
Lichte intoxicatie	Matige intoxicatie	Ernstige intoxicatie
- somnolentie - verwardheid - koorts - droge mond / hypersalivatie - pupilverwijding - milde hypotensie - tachycardie - verminderde darmperistaltiek - misselijkheid - braken	- sedatie - aandachtsstoornissen - agitatie - gestoorde slikreflex - dysartrie - hypotensie - tachycardie - evenwichtsstoornissen - ataxie - ernstige obstipatie	- extreme sedatie - delier, hallucinaties, desoriëntatie, agitatie, verwardheid - hyperthermie/hypothermie - tremor, fasciculaties, myoclonus, hypo-/areflexie - hypotensie - ecg-afwijkingen (verlengde QTc-tijd), sinustachycardie, myocarditis - valpartijen door asterixis (door de benen zakken) - convulsies - paralytische ileus - acuut leverfalen - erosieve hemorragische gastritis - coma - acute dood

als vrije clozapine- en norclozapinemoleculen. Alleen deze ongebonden moleculen zijn farmacologisch actief. Laboratoria meten doorgaans de totale clozapineconcentratie (dus gebonden + ongebonden) en het algemeen gehanteerde therapeutisch venster is ook gebaseerd op totale concentraties.

Ongebonden actieve fractie

Casusbeschrijvingen laten zien dat tijdens infecties en ontstekingsreacties (denk aan decubitus, operatiewon-

den of eczeem) een drie- tot vijfvoudige stijging kan optreden van de totale clozapinespiegel.¹⁴ Bij ontstekingsverschijnselen of infectie is het gebruikelijk - overeenkomstig het advies van internationale richtlijnen en consensusaanbevelingen - tijdig de clozapinedosis te halveren. Bij ernstige infectie of ontsteking is reduceren tot 1/3 van de dosis of zelfs helemaal stoppen te overwegen tot deze tekenen zijn verdwenen, dit om intoxicatieverschijnselen te voorkomen.^{12,15} Echter, de CPW adviseert nu om terughoudender te zijn met halvering

van de dosis bij lichte tekenen van ontsteking of infectie en ontbreken van intoxicatieverschijnselen, omdat het risico van onderbehandeling op de loer ligt.

Net als CRP is AGP een acute-fase-eiwit dat bij ontsteking of infectie stijgt onder invloed van interleukines. Zo zal bij ontsteking, infectie of koorts als onderdeel van de acute-faserespons naast CRP ook dit plasma-eiwit stijgen. Doordat er meer AGP-moleculen beschikbaar zijn voor binding kan een deel van de verhoogde clozapine-concentratie – ontstaan door vertraagde klaring – extra worden gebonden aan deze plasma-ontstekings-eiwitten. Hierdoor kan bij ontsteking, infectie of koorts de hoeveelheid vrij (ongebonden) clozapine in het bloed vrijwel onveranderd blijven. Dit verklaart ook waarom sommige patiënten ondanks hun ontsteking of infectie en ongewoon hoge spiegels geen intoxicatieverschijnselen vertonen.

Klinisch beeld als leidraad

De totale clozapinespiegel is daarom niet goed bruikbaar voor het bepalen van het beleid bij ontsteking, infectie of koorts, omdat deze onder die omstandigheden geen goede afspiegeling is van de vrije concentratie clozapine.¹⁴ Bij halvering op basis van verhoogde totale concentraties bestaat immers risico op onderbehandeling (door een te lage vrije concentratie clozapine) met een psychotische decompensatie tot gevolg. Om die reden kunnen het klinisch beeld en de mate van intoxicatieverschijnselen de voorschrijver beter leiden bij het verlagen van de clozapinedosering bij koorts. De CPW adviseert bij ontsteking of infectie (koorts) niet meer a priori de dosis te verlagen. Wel is dat aan te raden bij matige tot ernstige ontsteking of infectie (CRP > 25 mg/l) of bij intoxicatieverschijnselen.

Om onderscheid te maken tussen reeds bestaande bijwerkingen en intoxicatieverschijnselen is het van belang dat symptomen van overdosering nieuw of erger zijn dan eerder bestaande bijwerkingen. De mate van symptomen die passen bij clozapineoverdosering is bepalend of clozapine gehalveerd, verlaagd naar 1/3 van de reguliere dosis of tijdelijk gestaakt dient te worden (zie **figuur 2 en 3**). Bij combinatiebehandeling met fluvoxamine is het niet wenselijk om bij koorts naast de dosis van clozapine ook die van fluvoxamine aan te passen, omdat het effect op de clozapinespiegel door minder CYP1A2-remming bij verlaging van fluvoxamine minder goed voorspelbaar is dan de verlaging van de clozapinedosis.

Als na een dosisverlaging de koorts is verdwenen, maar vooral ook de CRP-waarde is gedaald (bij voorkeur onder 25 mg/l), kan clozapine weer geleidelijk worden opgebouwd met stappen van 25 of 50 mg per dag of twee dagen.¹² Voorzichtiger titratie vanaf de verlaagde dosering (met kleinere stappen van 6,25 of 12,5 mg per dag of twee dagen, wat in de instelfase een overgevoelighedsreactie helpt voorkomen) is niet nodig, omdat de tolerantie voor clozapine niet (geheel) verdwenen is. De clozapine is immers in beschikbaarheid naar alle waar-

schijnlijkheid niet fors gedaald, en zeker niet meerdere dagen geheel uit het lichaam verdwenen. Een en ander hangt af van de duur van de onderbreking van de clozapine en de snelheid waarmee de patiënt de tolerantie hiervoor verliest.

Na staken van clozapine bij een ernstige ontstekingsreactie of intoxicatie dient clozapine voorzichtig te worden opgebouwd op geleide van het klinisch beeld. Bij te snelle opbouw met grote stappen van > 50 mg per dag bestaat opnieuw risico op overdosering. Zo is observatie van het klinisch beeld ook cruciaal bij herstart van clozapine, na de eerste clozapinedosis en tijdens de verdere titratie. Bij klachten die duiden op een beginnende overdosering dient het titratiebeleid te worden bijgesteld.

Conclusie

Bij koorts, ontsteking of infectie is bepaling van het CRP belangrijk om de ernst van de ontstekingsreactie in te schatten. De clozapinespiegel is niet leidend voor de mate van verlaging of staken van clozapine, maar klachten die duiden op intoxicatie door dit middel. Wanneer de koorts is geweken en de CRP-waarde is gedaald tot onder 25 mg/l, kan clozapine weer worden opgebouwd. Ook hierbij is het klinisch beeld leidend voor de snelheid van titratie om overdosering te voorkomen, waarbij voorzichtigere titratie nodig is na staken van clozapine. De CPW hoopt met deze concrete adviezen rondom diagnostiek met CRP-waarden te bereiken dat voorschrijvers van clozapine nog beter in staat zijn om de juiste klinische beslissing te nemen.

LITERATUUR

- 1 Veerman SRT, Schulte PFJ, de Haas HJ e.a. Clozapine en valproïnezuur samen: een cocktail met haken en ogen. *Tijdschr Psychiatr* 2026 (ter perse).
- 2 Zhao V, Gong Y, Thomas N, e.a. Clozapine and pneumonia: synthesizing the link by reviewing existing reports-a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)* 2024; 60: 2016.
- 3 Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruvilla A, e.a. Clinical predictors of serum clozapine levels in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 50-6.
- 4 Northwood K, Pearson E, Arnautovska U, e.a. Optimising plasma clozapine levels to improve treatment response: an individual patient data meta-analysis and receiver operating characteristic curve analysis. *Br J Psychiatry* 2023; 222: 241-5.
- 5 Veerman SRT, Cohen D, Bakker B. Standaard laxantia ter preventie van paralytische ileus bij clozapine? *Tijdschr Psychiatr* 2022; 64: 344-5.
- 6 Gurrera RJ, Gearin PF, Love J, e.a. Recognition and management of clozapine adverse effects: A systematic review and qualitative synthesis. *Acta Psychiatr Scand* 2022; 145: 423-41.
- 7 de Leon J. Reflections on the complex history of the concept of clozapine-induced inflammation during titration. *Psychiatr Danub* 2022; 34: 411-21.
- 8 Leung JG, Zhang L, Markota M, e.a. A systematic review of clozapine-associated inflammation and related monitoring. *Pharmacotherapy* 2023; 43: 1364-96.
- 9 Reeves S, Bertrand J, Obee SJ, e.a. A population pharmacokinetic model to guide clozapine dose selection, based on age, sex, ethnicity, body weight and smoking status. *Br J Clin Pharmacol* 2024; 90: 135-45.

- 10 Schaber G, Stevens I, Gaertner HJ, e.a. Pharmacokinetics of clozapine and its metabolites in psychiatric patients: plasma protein binding and renal clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 453-9.
- 11 van Weringh G, de Haas HJ, de Haan L, e.a. The impact of fluvoxamine on clozapine and norclozapine serum concentrations. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2026; 51: 61-73.
- 12 de Leon J, Ruan CJ, Schoetsanis G, e.a. A rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology. *Psychother Psychosom* 2020; 89: 200-14.
- 13 Beex-Oosterhuis MM, Lau SFC, van Kesteren C, e.a. The impact of once daily dosing on protein binding of clozapine and norclozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2025; 45: 231-35.
- 14 Man WH, Wilting I, Heerdink ER, e.a. unbound fraction of clozapine significantly decreases with elevated plasma concentrations of the inflammatory acute-phase protein alpha-1-acid glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 1069-75.
- 15 Hefner G, Shams ME, Unterecker S, e.a. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233: 1695-705.

AUTEURS

Selene Veerman, psychiater, GGZ Noord-Holland-Noord; clusterstuurgroeps lid Acute Psychiatrie, NVvP; bestuurslid Commissie Medicatiebeleid, NVvP en Clozapine Plus Werkgroep.

Marieke Beex-Oosterhuis, ziekenhuisapotheker en hoofd Apotheek, Albert Schweitzer ziekenhuis; bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Anand Ramlal, internist, Parnassia Groep; bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Raphael Schulte, psychiater, GGZ Noord-Holland-Noord; bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Jan Bogers, psychiater en hoofdopleider, GGZ Rivierduinen; bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Correspondentie

Dr. Selene R. T. Veerman (s.veerman@ggz-nhn.nl).

Geen strijdige belangen gemeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-5-2026.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2026;68(07):352-356