

Clozapine en valproïnezuur samen: een cocktail met haken en ogen

S.R.T. Veerman, P.F.J. Schulte, H.J. de Haas, M.M. Beex-Oosterhuis, J.P.A.M. Bogers

Zoals we beschreven in ons commentaar 'Versoepeling van monitoring bij clozapine' wordt valproïnezuur met grote regelmaat in combinatie met clozapine voorgeschreven.¹ Indicaties variëren van epilepsie, clozapineresistente positieve symptomen tot agressie bij schizofreniespectrumstoornissen. Gelijktijdig gebruik van clozapine en valproïnezuur heeft echter duidelijke nadelen, zoals een verhoogd risico op pneumonie (aangepaste risicoratio: 4,8), myocarditis (oddsratio: 3,58), neutropenie (oddsratio: 3,5-13,2) en spiegelveranderingen van clozapine.² Dit maakt extra controles noodzakelijk. Nadere verdieping in het ontstaan van agranulocytose is nodig om het verhoogde risico op ernstige daling van neutrofiele granulocyten in de instelfase van clozapine en speciaal na toevoeging van valproïnezuur te begrijpen.

In dit artikel bespreken we via welke processen clozapine kan leiden tot agranulocytose en hoe valproïnezuur dit risico op verschillende manieren vergroot. Zo wordt de rationale verduidelijkt achter het advies van de Clozapine Plus Werkgroep (CPW) om de eerste acht weken na additie van valproïnezuur wekelijks het absolute aantal neutrofiele granulocyten (ANC) te controleren. Verder verklaren we aan de hand van de farmacokinetische interactie tussen beide psychofarmaca hoe minder N-desmethyloclozapine (norclozapine) wordt gevormd, wat verandering in bijwerkingen kan geven. Daarnaast bespreken we hoe bij deze combinatiebehandeling wijziging van het rookgedrag meer verandering van de clozapinespiegel geeft.

Pathogenese agranulocytose

Het ontstaan van clozapinegeïnduceerde agranulocytose (CIA) is complex en multifactorieel. De algemene wetenschappelijke consensus is dat dit mechanisme dosisonafhankelijk is, deels gebaseerd op directe toxische effecten van intermediaire metabolieten van clozapine, maar vooral op een immuungemedieerde reactie tegen neutrofiele granulocyten.^{3,4} Kennis van de farmacokinetiek van clozapine is cruciaal om deze toxische mechanismen en auto-immuunreacties te begrijpen.

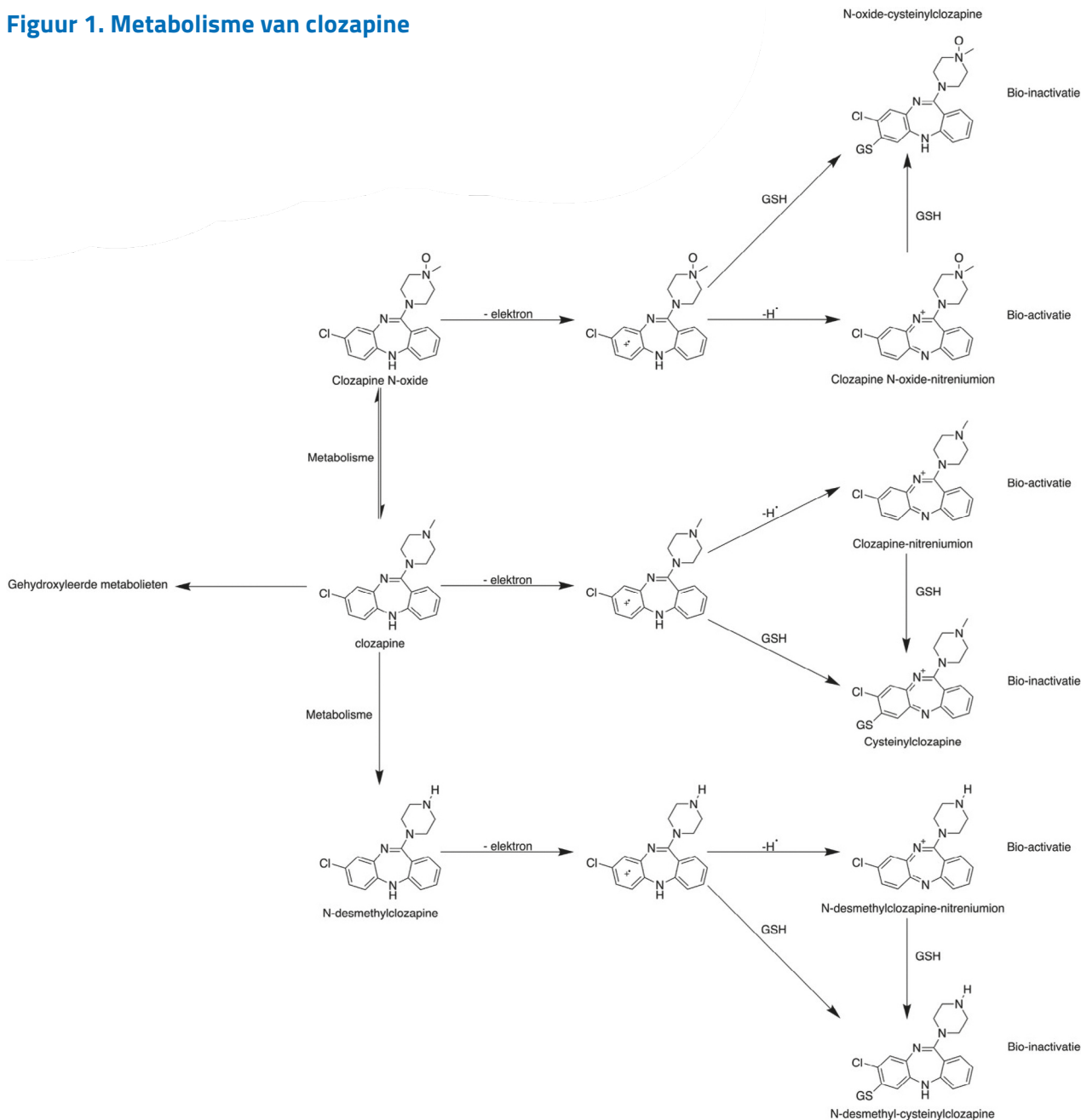
Clozapine wordt gemetaboliseerd in de lever. De hoofdroute verloopt voornamelijk via cytochroom P450 CYP1A2 en in mindere mate via CYP3A4 tot norclozapine, een actieve metaboliet die bijdraagt aan het bijwerkingenprofiel van clozapine. Clozapine wordt door CYP3A4 ook omgezet in het inactieve clozapine-N-oxide, dat niet bijdraagt aan de werking of

bijwerkingen van clozapine.⁵ Voorts zijn meerdere CYP-enzymen, maar vooral CYP3A4 en CYP2D6 betrokken bij hepatische oxidatieve bioactivatie van clozapine.⁶ Bij dit proces ontstaat een reactieve intermediaire metaboliet, het clozapine-nitreniumion (**figuur 1**).^{3,4} Ook tijdens metabolisme van norclozapine en clozapine-N-oxide worden – zij het in mindere mate – nitreniumionen gevormd (**figuur 1**).^{3,5,7} Er is geen bewijs dat deze nitreniumionvorming een rol speelt bij de gewenste therapeutische effecten van clozapine.³⁻⁷ Nitreniumionen worden geïnactiveerd tot stabiele metabolieten door binding aan glutathion in de lever, het hart, neutrofiele granulocyten en beenmergcellen. Door deze bio-inactivatie zijn de directe toxische effecten van clozapine en zijn metabolieten beperkt.^{4,8}

Bij ontsteking of infectie worden ook reactieve clozapine-nitreniumionen gevormd door oxidatie van clozapine met toevoeging van waterstofperoxide of hypochloorzuur (HOCl) door myeloperoxidase (MPO) in geactiveerde neutrofiele granulocyten.^{3,9} **Figuur 2** geeft een schematische weergave van deze twee paden die tot vorming van clozapine-nitreniumionen leiden.^{4,8} Clozapine-nitreniumionen kunnen via een directe en indirecte route uiteindelijk ernstige daling van neutrofiele granulocyten geven. Wanneer de nitreniumionen van clozapine en zijn metabolieten niet snel door glutathion in de neutrofiele granulocyten of myeloïde precursorcellen in het beenmerg worden geïnactiveerd, kunnen deze direct apoptose geven van deze cellen na vorming van een covalente binding met membraanproteïnen. Indirect kunnen clozapine-nitreniumionen ook agranulocytose geven door triggering van een immunologische reactie.⁴ Zo kan clozapine een overgevoeligheidsreactie veroorzaken met agranulocytose tot gevolg.¹⁰ De kans op deze hypersensibiliteitsreactie neemt vanaf week 11 van clozapinebehandeling exponentieel af.¹¹

Naast dit immunologische mechanisme lijken genetische mechanismen ook een rol te spelen bij de pathogenese van CIA.³ Bij genetische afwijkingen in humaan-leukocytenantigeen (HLA)-genen en genen die geassocieerd zijn met apoptose bestaat een verhoogd risico op agranulocytose. Helaas bestaat niet één duidelijke risicofactor met hoge sensitiviteit en specificiteit om ontwikkeling van CIA te kunnen voorspellen.

Figuur 1. Metabolisme van clozapine



Metabolisme verloopt via demethylering tot N-desmethylclozapine (norclozapine), via N-oxidatie tot clozapine-N-oxide en via hydroxylering tot gehydroxyleerde metabolieten. Bioactivatie volgt door dehydrogenatie van de piperazinerings van clozapine (waaraan chloor gebonden is) en zijn metabolieten tot nitreniumionen. Positief geladen nitreniumionen zijn zeer reactief en kunnen worden geïnactiveerd door binding aan zwavel van het aminozuur cysteine van glutathion (GSH).³⁻⁷

ANC-controle in startfase

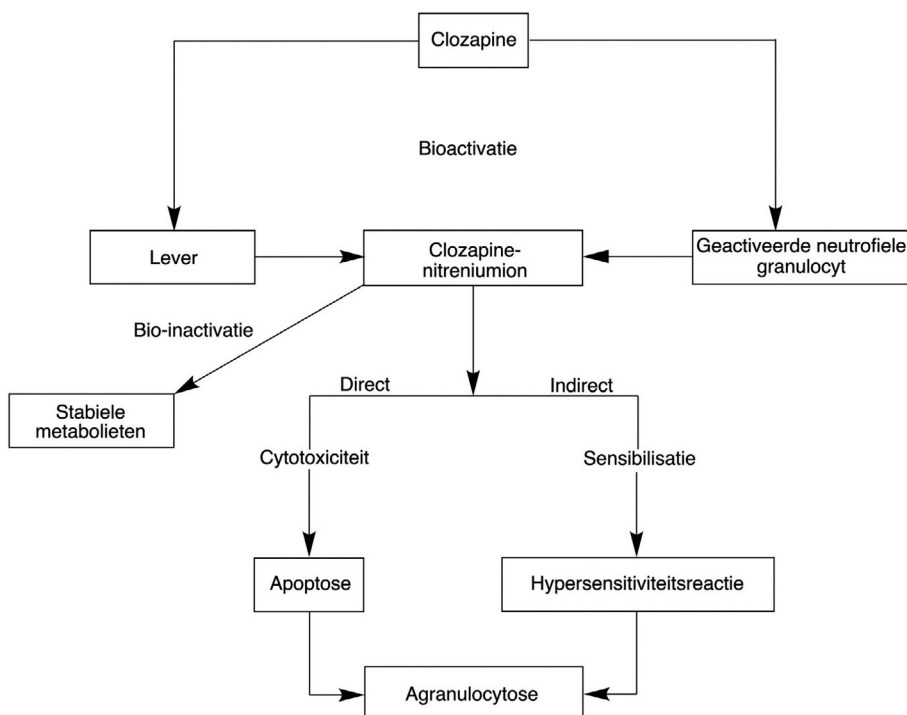
Valproïnezuur kan via meerdere mechanismen de toxiciteit van clozapine versterken, waardoor gelijktijdig gebruik, met name bij aanvang en hoge doseringen van valproïnezuur, een risicofactor kan zijn voor clozapine-geïnduceerde neutropenie.²

Ten eerste is valproïnezuur zelf geassocieerd met hematologische bijwerkingen, waaronder neutropenie, mogelijk door vorming van vrije radicalen tijdens het metabolismeproces. Hierdoor kan het risico op bloedbeeldafwijkingen bij gelijktijdig gebruik toenemen.¹²

Ten tweede lijkt valproïnezuur de bioactivatie van clozapine te vergroten. Dit blijkt uit stijging van cysteinylclozapinemetabolieten, wat wijst op toename van bio-inactivatie van clozapine-nitreniumionen door glutathion.⁷

Ten derde is aangetoond dat valproïnezuur de synthese van glutathionperoxidase kan verminderen en zo de productie van glutathion remt. Hierdoor wordt de neutralisatie van nitreniumionen door glutathion beperkt. Ten vierde lijken clozapine en valproïnezuur in vitro de productie van granulocyten-macrophagenkoloniestimule-

Figuur 2. Schematische weergave van de twee paden die tot vorming van clozapine-nitreniumionen leiden



Vorming van reactieve clozapine-nitreniumionen door bioactivatie van clozapine in de lever en geactiveerde neutrofiële granulocyten, die direct via apoptose en indirect via een overgevoeligheidsreactie kunnen leiden tot agranulocytose.^{4,8} De algemeen geaccepteerde hypothese is dat de indirecte effecten van clozapine-nitreniumionen de voornaamste rol spelen bij ontwikkeling van agranulocytose als hypersensitiviteitsreactie.

rende factor (GM-CSF) te remmen. Dit kan resulteren in een verminderde granulopoëse, waardoor de compensatoire capaciteit van het beenmerg bij een verhoogde afbraak van neutrofielen wordt beperkt.

Tot slot verhoogt valproïnezuur, net als clozapine, met name in de startfase de kans op hypersensitisatie. Toevoeging van valproïnezuur aan clozapine kan daardoor naast een verhoogd risico op neutropenie ook een verhoogd risico geven op het uitlokken van een immuunrespons.¹³ Dit sluit aan bij de bevindingen dat het risico op myocarditis en pneumonitis toeneemt bij gelijktijdig gebruik van clozapine en valproïnezuur.² Omdat bij clozapinebehandeling de kans op immunoglobuline E-gemedieerde overgevoeligheidsreacties, zoals eosinofilie en myocarditis, in de eerste acht weken het hoogst is en valproïnezuur dit risico extra verhoogt, adviseert de CPW gedurende de eerste acht weken na toevoeging van valproïnezuur wekelijkse ANC-controles.¹

Spiegelcontrole

Het toevoegen van valproïnezuur aan een lopende clozapinebehandeling leidt tot een complex farmacokinetisch interactieprofiel, dat vooral zichtbaar wordt in de verminderde vorming van norclozapine. Meerdere *therapeutic drug monitoring* (TDM)-studies tonen aan

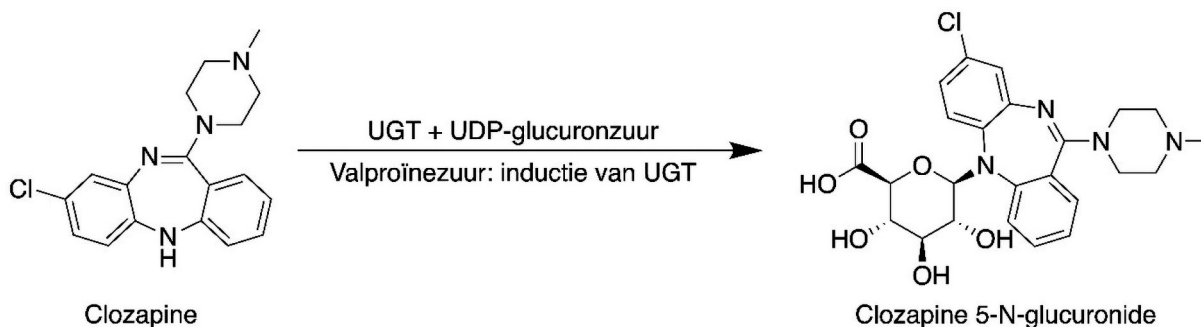
dat valproïnezuur de norclozapinespiegel met circa 40 tot 46% verlaagt, terwijl de clozapinespiegel zelf doorgaans stabiel blijft of slechts beperkt verandert.^{2,7,14} De belangrijkste verklaring lijkt te liggen in inductie van uridine-difosfaatglycosyltransferase (UGT)-gemedieerde glucuronidatie (figuur 3).¹⁵ Hierbij wordt clozapine gekoppeld aan glucuronzuur en als wateroplosbare metaboliet via urine, gal en feces uitgescheiden. Door deze verschuiving naar directe conjugatie is minder substraat beschikbaar voor omzetting naar norclozapine. De clozapine-norclozapineratio stijgt dus vooral als gevolg van norclozapinedaling. In hoeverre een hogere clozapine-norclozapineratio meer sedatie geeft en zo bijdraagt aan het verhoogde risico op aspiratiepneumonie bij deze combinatiebehandeling is nog onvoldoende onderzocht.²

Ook is er consensus over het feit dat inductie van het metabolisme van clozapine als gevolg van roken sterker is bij gebruikers van valproïnezuur dan bij niet-rokers.² TDM is daarom bij rokers extra belangrijk omdat het netto-effect complex en onvoorspelbaar is.

Conclusie

Valproïnezuur geeft op verschillende manieren toename van cytotoxiciteit van clozapine en zijn metabolieten met apoptose van neutrofiële granulocyten tot

Figuur 3. Inductie van door uridine-difosfaatglycosyltransferase (UGT) gemedieerde omzetting van clozapine met uridine-difosfaat(UDP)-glucuronzuur naar clozapine-5N-glucuronide door valproïnezuur¹⁵



gevolg. Maar in de eerste weken na toevoeging van valproïnezuur aan clozapinebehandeling lijkt hypersensitisatie met name verantwoordelijk voor het verhoogde risico op CIA door indirecte toxische effecten van clozapine-nitreniumionen. Dit is de reden waarom de CPW adviseert om de eerste acht weken van deze combinatiebehandeling, wanneer het risico op een overgevoeligheidsreactie bij clozapine het hoogst is, het ANC te controleren. Ook is TDM na toevoegen van valproïnezuur raadzaam, omdat dit middel complexe effecten heeft op het metabolisme van clozapine en bij deze combinatie verandering in rookgedrag een grotere impact heeft op de clozapinespiegel.

LITERATUUR

- 1 Veerman SRT, Bogers JPAM, Haas HJ e.a. Versoepeling van monitoring bij clozapine. *Tijdschr Psych* 2026; 68: 217-20.
- 2 Verdoux H, Quiles C, de Leon J. Optimizing co-prescription of clozapine and antiepileptic medications: a systematic review and expert recommendations for clinical practice. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2024; 20: 347-58.
- 3 Wiciński M, Węclewicz MM. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr Opin Hematol* 2018; 25: 22-8.
- 4 Pirmohamed M, Park K. Mechanism of clozapine-induced agranulocytosis: current status of research and implications for drug development. *CNS Drugs* 1997; 7: 139-58.
- 5 Ramli FF, Ali A, Syed Hashim SA, e.a. Reduction in absolute neutrophil counts in patient on clozapine infected with COVID-19. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 11289.
- 6 Dragovic S, Gunness P, Ingelman-Sundberg M, e.a. Characterization of human cytochrome P450s involved in the bio-activation of clozapine. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 651-8.
- 7 Wollmann BM, Haugen AG, Smith RL, e.a. Novel identification of cysteinyl derivatives of toxic clozapine nitrenium ions and the effect of valproic acid on metabolite formation: a study using reprocessed high-resolution mass spectra of analyzed therapeutic drug monitoring samples. *Ther Drug Monit* 2024; 46: 265-9.
- 8 Dragovic S, Boerma JS, van Bergen L, e.a. Role of human glutathione S-transferases in the inactivation of reactive metabolites of clozapine. *Chem Res Toxicol* 2010; 23: 1467-76.
- 9 Liu ZC, Uetrecht JP. Clozapine is oxidized by activated human neutrophils to a reactive nitrenium ion that irreversibly binds to the cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 1476-83.
- 10 de Leon J. Reflections on the complex history of the concept of clozapine-induced inflammation during titration. *Psychiatr Danub* 2022; 34: 411-21.
- 11 Myles N, Myles H, Xia S, e.a. 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* 2019; 53: 403-12.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

AUTEURS

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

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

Hans de Haas, psychiater en manager behandelzaken Langdurige Intensieve Zorg, Inforsa (Arkin), Amsterdam; bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Marieke Beex-Oosterhuis, ziekenhuisapotheker en hoofd Apotheek Albert Schweitzer ziekenhuis; 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 1-7-2026.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2026;68(09):415-418