

Klozapin: Şizofreni Tedavisinde Klozapin Yazmaya Karşı Akıldışı Korku



Mesut Cetin¹

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2014;24(4):295-301

Klozapin, atipik antipsikotik ilaçların neredeyse atası olup; ilk antipsikotik olan klorpromazin keşfinden sadece bir kaç yıl sonra, 1956 yılında, Bern’de, Wander Laboratuvarları’nda sentezlenmiştir. Ancak, ilginçtir ki hayvan modellerinde diğer antipsikotikler gibi katalepsiye neden olmadığından, ilk zamanlar gerçek bir nöroleptik olup olmadığı tartışma konusu olmuştur. Gerçekten de klozapin, etkili olduğu dozlarda hiçbir motor yan etkiye yol açmamakta, bu nedenle Lewy Cisimciği Demansı, ve L-DOPA ile indüklenmiş psikoz gelişen Parkinson hastalarında iyi tolere edilebilmektedir.

Klozapin 1971 yılında Avrupa’da kullanılmaya başlanmasından bir kaç yıl sonra, 1975’de “agranülositoz” nedeniyle ölümlerin görülmesinden dolayı üretici firma tarafından tüm ülkelerde piyasadan çekilmiştir¹. Ancak ABD’de 1989 yılında Kane ve ark.nın tedaviye dirençli şizofreni hastaları üzerindeki klozapin çalışmasının olumlu sonuçlanması ile “tedaviye dirençli şizofreni hastalarında” FDA onayı almıştır². FDA’nın bu onayına rağmen, 1989 yılından günümüze kadar geçen 14 yılda ve hatta günümüzde de klozapin, psikiyatristler tarafından sınırlı kullanılmaya devam etmektedir. Halbuki, şizofreni hastalarının en az %30’u tedaviye direnç kriterlerini karşılamaktadır²⁻⁴ ve klozapin de tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde “altın standart” olarak adlandırılan tek antipsikotiktir. Bunlara rağmen ABD’de *Intercontinental Marketing Service* (IMS) 2010 yılı verilerine göre; klozapin’in %4.4 pazar payına sahip olduğu anlaşılmaktadır⁵. Türkiye’deki klozapin kullanım oranı için 2013 ve 2014 yılları IMS

verilerine bakıldığında ise; tüm antipsikotiklerin yaklaşık %2.34’ünü oluşturduğu görülmektedir. Avrupa ülkeleri ve özellikle Çin’deki %10 kullanım oranları ile kıyaslandığında ülkemizdeki klozapin kullanımı bir çok ülkenin gerisinde kalmaktadır. Kanımca bunun en büyük nedeni klozapinin çok nadirde olsa “agranülositoz” yapıcı yan etkisinin olmasıdır. Bu nedenle tüm dünyada psikiyatristler arasında adeta “klozapin” diye adlandırılacak, klozapin kullanımına karşı 1975’de başlayan çekingenlik hala sürmektedir. Gerçekte ise, klozapin tedavisi sırasında granülositopeni ve agranülositoz geliştirme riski %0.7-1.0 arasında olup; bu yan etki vakalarının çoğunda ilk altı hafta ile altı ay arasında görülmektedir. Tedavinin ikinci altı ayında agranülositoz görülme oranı 7/10.000’dir. İlk yıldan sonra 3,9/10.000’dir. Kullanımın ilk beş yılını kapsayan ABD klozapin verilerinin değerlendirmesine göre ise; 99.502 hastadan 382 (%0.38)’nde “agranülositoz” ve sadece 12 (%0.01)’sinde ölümün gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında görülen %10’luk intihar sonucu ölüm oranına bakıldığında, agranülositoza bağlı ölüm oranları, küçük bir risk olarak görünmektedir. Bu anlamda psikiyatristlerin neden %0.01’lik agranülositoz nedeniyle oluşan ölüm riskini göze alamadığı sorusu, son yıllarda tartışma konusudur. Çünkü, klozapin yalnızca tedaviye dirençli şizofreni de etkisi kanıtlanmış tek ilaç olmayıp, aynı zamanda antipsikotikler arasında antisüisidal etkisi kanıtlanmış tek ilaçtır. Üstelik ABD’de yirmi yıldır kullanılan klozapinin hastalarda mortaliteyi artırdığına dair hiçbir kanıt saptanmamıştır^{5,6}. Ayrıca ABD⁶ ve Fin-

landiya'daki^{7,8} epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre; potansiyel olarak yaşamı tehdit eden risklerin hiç birisinin, klozapin kullanımı ile gelen avantajları inkâr için yeterli olmadığı değerlendirilmektedir.

Granülositopeni ve agranülositoz riski, klozapin tedavisinin ilk 18 haftası boyunca haftalık kan sayımıyla beyaz kan hücreleri veya nötrofillerin zorunlu izlenmesi yoluyla tam agranülositoz oluşmadan önce erken tespitini ve gerektiğinde klozapin tedavisini kesmeye imkan tanımaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi aslında tam agranülositoz çok az olguda görülür. Bununla birlikte agranülositozun tıbbi tedavisi mümkündür. Enfeksiyonlar gelişmeden önce, *granülosit koloni stimüle edici faktör* ile tedavi, pek çok durumda, beyaz kan hücre seviyelerinin normale dönmesi için yeterlidir. Antibiyotiklerle yapılan tedavi de genellikle etkilidir.

Klozapin tedavisinin agranülositoz riski yanında bazı diğer yan etkileri de vardır. Örneğin kilo aldırıcı yan etkisi bunlardan birisidir. Aslında klozapin ve olanzapinin belirgin kilo aldırma riski de birbirine benzer olup; glukoz disregülasyonu sonucu insülin direnci, diabetes mellitus tip II, diyabetik ketoasidoz ve lipid artışı şeklinde gözlemlenir⁹⁻¹². Ancak bu metabolik yan etkiler egzersiz, yaşam tarzı, diyet vb. önlemlerle en aza indirilebilir¹³. Metformin tedavisinin klozapinin metabolik yan etkilerini azaltmak için yararlı olduğu tespit edilmiştir¹⁴. Ayrıca metabolik sendrom geliştirme riskinin genetik belirteçleri araştırılmıştır¹⁵. Ailelerinde diabet olan bu hastaların tedavilerinin daha başında tanınması sağlanarak, beklenen bu risk karşısında aktif önlemler alınabilir. Ayrıca klozapin potansiyel olarak ölümcül miyokardit veya kardiyomyopati riski çok düşük bulunmuştur. Bununla birlikte klozapinin, "torsade de pointes", QTc uzaması veya ani ölüm ile ilişkili olmadığı saptanmıştır^{16,17,57}.

Klozapin tedavisinin yukarıda belirtilen başta agranülositoz riski olmak üzere tüm yan etkilerine kıyasla tedavide sağlayacağı yararları, azımsanmayacak kadar fazladır. Klozapinin antisüidale etkisine rağmen FDA'nın, klozapin kullanımını kolaylaştırmak için izin vermemesi de ayrı bir

garabetir⁵. Yukarıda da bahsedildiği gibi intiharın şizofreni hastalarında erken ölümlerde büyük rolü bulunmaktadır¹⁸. Genel olarak, şizofreni hastalarında intihar girişimi yaklaşık %30-50 oranında gözlenirken, gerçekleşen intihardan ölüm oranı ise %5 olup genel popülasyondaki oranlara kıyasla şizofreni hastalarında yaşam boyu intihar riski beş kat daha büyüktür^{19,20}. Daha öncede belirtildiği üzere tedaviye dirençli şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda intihar davranışını azaltmada klozapinin antisüidale etkisi kanıtlanmıştır²¹. ABD'de 1989-1996 yılları arasında klozapin ile tedavi edilen 67.000 olguluk bir epidemiyolojik çalışmada, tüm nedenlere bağlı mortalite oranı, klozapinin kullanılmayan 1975-1988 döneminindeki intihar oranlarına göre düşmüştür^{6,18-20}. Klozapin tedavisi sırasında hastaların daha sık izlenmelerinin bir avantajı olsa da, klozapinin intihar riski yüksek hastalarda intihar davranışı için risk karşılaştırmak amacıyla yapılmış diğer bir çok merkezli, randomize, uluslararası, iki yıllık izlem çalışması (Uluslararası İntihar Önleme Araştırması (*the International Suicide Prevention Trial (InterSePT)*))'na göre; klozapin verilen hastalarda, olanzapin verilen hastalara göre daha az intihar girişimi olduğu bulunmuştur²¹. Bir diğer önemli epidemiyolojik çalışmada klozapin ile diğer antipsikotik ilaçlar ölüm riskini azaltma yönünden karşılaştırılmış ve ABD'nin 1996-2006 yılları arasındaki ulusal kayıtlarındaki reçete verileri ve şizofreni tanısı olan ölmüş 66.881 hastanın verileri değerlendirilmiş ve klozapinin intihar yoluyla ölümü azaltmasından dolayı genel mortalite üzerine klozapinin diğer tüm antipsikotik ilaçlara göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir⁷.

Nüks önlemedeki etkinliğini değerlendiren çeşitli çalışmalar vardır. 1995 ve 2001 yılları arasında Finlandiya'da yapılan bir cohort çalışmasında; şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısı alan 2,230 ardışık yetişkin hastaya klozapin, perfenazin depo, olanzapin, oral haloperidol verilmiştir. Bu çalışmada; klozapinin tedavide en az bırakılan ve en düşük nüks oranına sahip antipsikotik olduğu saptanmıştır⁸. Meltzer ve arkadaşlarının ABD'de yaptığı bir çalışmada; klozapin

verilen 57 tedaviye dirençli şizofreni hastasının bir yıllık takibi sonucunda nüks oranlarında %89.6 oranında azalma bildirmişlerdir²⁶. Klozapinin benzer faydaları Koreli bir grubun yapmış olduğu başka bir 5 yıllık kohort çalışmasında da²⁷ gözlenmiştir.

Klozapin kullanan hastalarda tipik nöroleptiklerden daha az tardif diskinezi gelişme olasılığının olduğu bilinmektedir²⁸. ABD’de 1980’lerde klozapinin kullanılmadığı ve sadece tipik antipsikotiklerin kullanıldığı şizofreni hastalarının yaklaşık %5’inde tardif diskinezinin geliştiği bildirilmiştir⁴. Bu nedenle klozapin, tardif diskinezi riski yüksek hastalarda da kullanılabilir⁷. Klozapin kullanımı ile NMS’nin geliştiği çok nadir olgular bildirilmiştir. Ayrıca ortalama 12±6 yıl kadar klozapin alan 101 hastalık bir çalışmada, %3.96 orolingual tardif diskinezi prevalansı saptanmıştır²⁹. Tardif diskineziyi tedavi ettiğine dair benzer başka çalışmalar da mevcuttur^{30,31}. Ayrıca ketiapin hariç diğer tüm antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında klozapin, Parkinson hastalığı olan hastalarda L-DOPA’nın endüklemediği psikozun tedavisinde daha iyi tolere edilmektedir³².

Klozapin, ekstrapiramidal yan etkilere hemen hemen yol açmaksızın, hata tardif diskinezi üzerinde olumlu etkilere bile sahipken; şizofreninin pozitif ve negative belirtileri, bilişsel işlevler ve genel psikopatoloji üzerine büyük avantajları yanında yüksek intihar riski olanlar, rezidüel veya orta-şiddetli pozitif belirtili tedaviye iyi cevap vermeyen şizofreni hastalarında da oldukça etkilidir³³. Ayrıca, sözel akıcılık, bildirimsel bellek, dikkat, mental işlevlerde hızlanma gibi bilişsel bazı alanlarda da olumlu etkiler göstermektedir³⁴⁻³⁷. Klozapin tedaviye dirençli hastalarda, bilişsel işlevler ve psikopatolojiyi iyileştirerek yaşam kalitesini artırıp hastaların %30-50’sinde fonksiyonel iyileşmeye yol açabilmektedir³⁸⁻⁴². Ancak Klozapinin bilişsel işlevleri iyileştirme etkisinin ortaya çıkması için en az altı ay kullanmak gerekebilir³⁴.

Avrupa Şizofren hastaların poliklinik veri (the European Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (EU-SOHO) çalışması; toplam 9340 hastanın antipsikotik tedavisi ile ilişkili sonuçlarının

değerlendirildiği üç yıllık gözlemsel bir çalışmadır. Bu çalışmada olanzapin ve klozapin tedavilerinin hayat kalitesine etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; klozapin klinik olarak üstün bir etkinlik yanında, düşük maliyeti, daha az hastaneye yatışlar ve işe gidilemeyen günlerin azlığı gibi alanlarda farmakoekonomik olarak ta önemli avantajlar sağladığı saptanmıştır⁴³⁻⁴⁵.

Yukarıda bahsedilen bir çok avantajları nedeniyle klozapin, tüm dünyaca kabul edilen önemli algoritmalarada girebilmiştir. Örneğin Texas Tıp Algoritma Projesi tarafından da tedaviye dirençli şizofrenide önerilmektedir⁴⁶. Web tabanlı Uluslararası Psikofarmakoloji Algoritması (IPAP, www.IPAP.org) ve Şizofreni Hasta Sonuçları Araştırma Ekibince (PORT)⁴⁷ de; diğer atipik antipsikotik ilaçların yüksek dozlarda, yeterli süre ve dozda iki denemede de başarısız olmalarını takiben, klozapin tedavi seçeneği tavsiye edilmektedir.

Yukarıda fayda ve yan etkileri tartışılan klozapin kullanımının belirli usülleri vardır. Örneğin tedavi başlangıcında ilk doz titrasyonu önemlidir. 12,5mg/gün gibi küçük dozlarda başlayıp birkaç hafta içinde hedef doz olan 400-600 mg/güne çıkılmalıdır. Tam kan sayımları ile granülositopeni ve agranülositoz ile diğer yan etkiler olan sedasyon, hipersalivasyon, taşikardi, kilo alımı, myokloni ve nöbetler iyi takip edilip zamanında önlemler alınması ve hasta ile ailesinin psikoeğitimi ile işbirliğine ikna edilmeleri neticesinde bu yan etkiler başarı ile aşılabilmektedir. Ayrıca tedavinin erken aşamasında ve özellikle sigara içen hastalarda ve tedaviye dirençli şizofreni hastalarında periyodik olarak klozapin kan düzeyi ölçümü gerekebilir. Klozapin’in 350 ng/ml ve üstündeki değerleri, yeterli plazma seviyeleri olarak kabul edilmekte olup daha fazla dozda kullanımı faydadan çok risk oranını geçen 14 yılda ve hastanın yaşam kalitesini bozacağından tolere edememe nedeniyle ilacı bırakma oranlarını artıracaktır. Klozapin tedavisinde ilaç geçişlerinin de gelişigüzel yapılmaması çok önemlidir. Şöyle ki, klozapin kullanımına başlandığında hasta başka bir antipsikotik ilaç kullanıyor ise, klozapin yeterli doza çıkıldığında ancak ilk antipsikotik tedricen dozu azaltılarak kesilmeli-

dir. Klozapin monoterapi denemesi en az altı ay boyunca sürmelidir. Dirençli vakalarda aripiprazol ve amisulprid gibi, ikinci bir antipsikotik ilaç ile kombinasyon bazen etkili olabilmektedir^{48,49}. Ancak diğer atipiklerden örneğin risperidonun klozapine eklemesi yeterince etkili olmamıştır^{50,51}. Ayrıca şizofreni hastaları normal popülasyondan daha fazla sigara kullandıklarından klozapinin sigara ile etkileşmeleri de önemlidir. Sigara kullanımını CYP P450 1A'yı endükleyerek kandaki klozapin düzeyini yarıya kadar azaltırken; tersine, sigaranın bırakılması belirgin olarak⁵² klozapin plazma düzeylerini artırabilir. İlaç etkileşmelerinden özellikle fluvoksamin CYP P450 1A'yı inhibe ederek kandaki klozapin düzeyini %50 artırır. Bunun yanında paroksetin ve fluoksetin gibi bazı selektif serotonin geri alım inhibitörleri de klozapin kan düzeyini artırır. Bu durumlarda da klozapin dozu azaltılmalı ve mümkünse klozapin kan düzeyi ölçümleri yaptırılmalıdır. Sertralin, sitalopram ve essitalopram, klozapin metabolizması ile etkileşime girmezler⁵³. Valproik asidin de günlük dozunun azaltılması gerekir, çünkü klozapin plazma düzeylerini artırabilir⁵⁴. Klozapin alan hastaların negatif belirtileri ve bilişsel bozukluğun tedavisinde faydayı artırmak için psikososyal tedavi de gerekir. Aile ve grup terapisi, bilişsel davranışçı tedavi, destekleyici tedavi, uğraşı tedavisi, bazen daha düşük doz klozapin kullanarak, daha az yan etkiye, böylece daha iyi tedavi uyumuna yol açmakta ve klozapin tedavisinin başarı oranını artırmaktadır.

Sonuç olarak, klozapinin agranülositoz oluşturma riski, metabolik yan etkileri⁹ ve miyokardit gibi kardiyovasküler ve ani ölüm risklerine^{16,17,57} rağmen; hala şizofreni veya şizoafektif bozukluğa sahip hastalarının %30-40'lık bölümü klozapin dışındaki tüm tipik ve atipik antipsikotiklerle tedaviye dirençli olduğundan, bu hastalarda kullanımı son derece hayati önem taşımaktadır. Ayrıca klozapinin, tedaviye dirençli hastalarda pozitif belirtilerin tedavisi, intihar ve relapsı önlemede üstün

olması²¹; kognitif işlevlerden çalışma belleği ve sosyal işlevi iyileştirici etkilerinin saptanması^{34,55}, yaşam kalitesinde artış ve nüks önlemede üstünlüğünün olması ile psikiyatri pratiğinde daha çok kullanılmasının rasyonel olabileceğini düşündürmektedir. Üstelik ekstrapiramidal yan etkiler açısından ve özellikle tardif diskinezi için tüm diğer antipsikotiklere göre kanıtlanmış çok düşük riski vardır. Farmakoeconomik olarak da oldukça düşük tedavi maliyetine sahip olan klozapinin daha çok tercih edilmesi, ekonomik darboğazda olan sosyal güvenlik kurumlarının nefes almalarına da katkıda bulunacaktır.

Öte yandan, klozapin kullanımı ile nadirde olsa bazı hastalarda gözlenen olabilen agranülositoz ve insülin direnci, kilo alımı ve hatta tip II diyabeti provoke etmesi gibi⁹ metabolik yan etkilerinin yanında yine bazı hastalarda pulmoner emboli, taşikardi, miyokardit, kardiyomiyopati ve ani ölüm^{16,17,57} yapması gibi ciddi yan etkileri ile hipersalivasyon ve artmış nöbet riski gibi istenmeyen yan etkileri dikkate alınmalıdır. Ancak, bunların hiç birisinin "klozafobi" derecesinde antipsikotik seçiminde sağlıklı ve isabetli karar verme yeteneğimizi etkilememesi ve kısacası kanıtlanmış üstünlüklere sahip etkili ve hatta hayat kurtarıcı bir antipsikotik olan klozapini fayda-zarar durumunu hesaba katarak gereken olgularda çekinmeden kullanmamıza engel olmamalıdır.

¹Psikiyatri Profesörü,

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, Editörü, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Psikiyatri Servisi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Mesut Cetin,

GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Servisi, Üsküdar, 34668, İstanbul-Türkiye
Tel&Faks: +90-216-464-2888

E-posta adresi: editor@psikofarmakoloji.org

Kaynaklar:

1. Amsler HA, Teerenhovi L, Barth E, Harjula K, Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr Scand* 1977;56(4):241-8. [\[CrossRef\]](#)
2. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(9):789-96. [\[CrossRef\]](#)
3. Soylu C, Bilici M, Bekaroglu M, Yildirim F. The efficacy of clozapine in a group treatment-resistant schizophrenic patients. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 1999;9(1):34-8. (Turkish)
4. Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler KN, Doruk A, Battal S. Clozapine in treatment-resistant schizophrenia: follow-up study for three years. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2000;10(2):74-80. (Turkish)
5. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2012;6(3):134-44. [\[CrossRef\]](#)
6. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997;8(6):671-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a populationbased cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374(9690):620-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow up. *BMJ* 2006;333(7561):224-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11):1686-96.
10. Liezeit KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(1):25-32. [\[CrossRef\]](#)
11. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: comprehensive review. *Schizophr Res* 2004;70(1):1-17. [\[CrossRef\]](#)
12. Avram AM, Patel V, Taylor HC, Kirwan JP, Kalhan S. Euglycemic clamp study in clozapine-induced diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother* 2001;35(11):1381-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Euglycemic clamp study in clozapine-induced diabetic ketoacidosis. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(12):1172-6. [\[CrossRef\]](#)
14. Carrizo E, Fernández V, Connell L, Sandia I, Prieto D, Mogollón J, et al. Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration: a 14- week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2009;113(1):19-26. [\[CrossRef\]](#)
15. Mulder H, Cohen D, Scheffer H, Gispén-de Wied C, Arends J, Wilmsink FW, et al. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(1):16-20. [\[CrossRef\]](#)
16. Tümüklü MN, Alptekin K, Kırımlı Ö, Aslan Ö, Akdede BB, Badak Ö, et al. Arrhythmic markers and clozapine in patients with schizophrenia: effect of 10 weeks clozapine treatment on heart rate variability, late potentials and QT dispersion. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2008;18(3):167-73.
17. Warner B, Hoffmann P. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002;21(4):189-203. [\[CrossRef\]](#)
18. Meltzer HY. Suicide in schizophrenia, clozapine and adoption of evidence-based medicine. *J Clin Psychiatry* 2005;66:530-3. [\[CrossRef\]](#)
19. Asnis GM, Friedman TA, Sanderson WC, Kaplan ML, van Praag HM, Harkavy-Friedman JM. Suicidal behaviors in adult psychiatric outpatients, I: Description and prevalence. *Am J Psychiatry* 1993;150(1):108-12. [\[CrossRef\]](#)
20. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(3):247-53. [\[CrossRef\]](#)
21. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995;152(2):183-90. [\[CrossRef\]](#)
22. Lieberman JA, Sheitman B, Chakos M, Robinson D, Schooler N, Keith S. The development of treatment resistance in patients with schizophrenia: a clinical and pathophysiologic perspective. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2 Suppl 1):20S-4S. [\[CrossRef\]](#)
23. Meltzer HY, Lee M, Cola P. The evolution of treatment resistance: biological implications. *J Clin Psychopharmacology* 1998;18:5S-11S. [\[CrossRef\]](#)
24. Modestin J, Dal Pian D, Agarwalla P. Clozapine diminishes suicidal behavior. *J Clin Psychiatry* 2005;66(4):534-8. [\[CrossRef\]](#)
25. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al.; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):82-91. [\[CrossRef\]](#)
26. Sertöz ÖÖ, Akdeniz F, Vahip S. Clozapine treatment in bipolar and schizoaffective disorders: A retrospective study. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002;12(3):142-7. (Turkish)

27. Ahn YM, Chang JS, Kim Y, Lee KY, Kim JH, Kim SC, et al. Reduction in hospital stay of chronic schizophrenic patients after long-term clozapine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(3):157-61. [\[CrossRef\]](#)
28. Kundakci T. Clozapine use in case with treatment-resistant catatonic schizophrenia and tardive dyskinesia. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 1998;8(1):40-2. (Turkish)
29. Li CR, Chung YC, Park TW, Yang JC, Kim KW, Lee KH, et al. Clozapine-induced tardive dyskinesia in schizophrenic patients taking clozapine as a first-line antipsychotic drug. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 3):919-24. [\[CrossRef\]](#)
30. Meltzer HY, Luchins DJ. Effect of clozapine in severe tardive dyskinesia: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 1984;4(5):286-7. [\[CrossRef\]](#)
31. Small JG, Milstein V, Marhenke JD, Hall DD, Kellams JJ. Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis. *J Clin Psychiatry* 1987;48(7):263-7.
32. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. *Drug Saf* 2003;26(9):643-59. [\[CrossRef\]](#)
33. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32(4):715-23. [\[CrossRef\]](#)
34. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993;34(10):702-12. [\[CrossRef\]](#)
35. Meltzer HY, McGurk SR. The effect of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:233-55. [\[CrossRef\]](#)
36. McGurk SR. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 12):24-9.
37. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharm* 2005;8:457-72. [\[CrossRef\]](#)
38. Joffe G, Venäläinen E, Tupala J, Hiltunen O, Wahlbeck K, Gädeke R, et al. The effect of clozapine on the course of illness in chronic schizophrenia: focus on treatment outcome in out-patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(4):265-72. [\[CrossRef\]](#)
39. Lindström LH. The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77(5):524-29. [\[CrossRef\]](#)
40. Manschreck TC, Redmond DA, Candela SF, Maher BA. Effects of clozapine on psychiatric symptoms, cognition, and functional outcome in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11(4):481-9. [\[CrossRef\]](#)
41. Kaneda Y, Jayathilak K, Meltzer HY. Determinants of work outcome in schizophrenia and schizoaffective disorder: role of cognitive function. *Psychiatry Res* 2009;169(2):178-9. [\[CrossRef\]](#)
42. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):990-9.
43. Alonso J, Croudace T, Brown J, Gasquet I, Knapp MR, Suárez D, et al. Health-related quality of life (HRQL) and continuous antipsychotic treatment: 3-year results from the Schizophrenia Health Outcomes (SOHO) study. *Value Health* 2009;12(4):536-43. [\[CrossRef\]](#)
44. Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramirez LF. Effect of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hosp Comm Psychiatry* 1990;41:892-7.
45. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 1997;337(12):809-15. [\[CrossRef\]](#)
46. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1751-62. [\[CrossRef\]](#)
47. Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull* 2004;30(2):193-217. [\[CrossRef\]](#)
48. Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol* 2007; 21:453-6. [\[CrossRef\]](#)
49. Porcelli S, Serretti A, Bianchini O. Clozapine augmentation with amisulpride. *J Psychiatry Neurosci* 2014;39(6):E38-9. [\[CrossRef\]](#)
50. Yağcıoğlu AEA, Akdede BBK, Turgut TI, Tümüklü M, Kâzım Y, Alptekin K, et al. A double-blind controlled study adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005;66:63-72. [\[CrossRef\]](#)
51. Balibey H, Basoglu C, Lundgren S, Babaoglu MO, Yasar U, Herken H, et al. CYP1A2*1F polymorphism decreases clinical response to clozapine in patients with schizophrenia. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2011;21(2): 93-9. [\[CrossRef\]](#)
52. Cormac I, Brown A, Creasey S, Ferriter M, Huckstep B. A retrospective evaluation of the impact of total smoking cessation on psychiatric inpatients taking clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121(5):393-7. [\[CrossRef\]](#)
53. Urlichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab* 2008;9(5):410-8. [\[CrossRef\]](#)

54. Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10(5):721-46. [\[CrossRef\]](#)
55. Scholz E, Dichgans J. Treatment of drug-induced exogenous psychosis in parkinsonism with clozapine and fluperlapine. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1985;235(1):60-4. [\[CrossRef\]](#)
56. Henderson DC. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 23):39-44.
57. La Grenade L, Graham D, Trontell A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. *N Engl J Med* 2001;345(3):224-5. [\[CrossRef\]](#)