

Ergen Popülasyonunda Klozapine Bağlı Yan Etkiler ve Bunların Yönetimi: Yataklı Bir Klinikte Naturalistik Gözlem Çalışması

Clozapine-Related Side Effects and Their Management in an Adolescent Population: A Naturalistic Observation Study in an Inpatient Clinic

İD Ayşegül Tonyalı, İD Gül Karaçetin, İD Uğur Karabağ, İD Zeynep Gültekin Taş, İD Damla Kasap, İD Binay Kayan Ocakoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yataklı klinikte izlenen klozapin kullanımı olan ergenlerde görülen yan etkileri ve yan etkilerin tedavisine yönelik yaklaşımları naturalistik bir paternde değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 146 ergen dahil edilmiş, örneklemin elektronik tıbbi kayıtları ve arşiv dosyaları incelenerek sosyodemografik veriler, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması ve İlişkili Sağlık Sorunları-10. Revizyon tanısı, yan etkiler, yönetimi ve sonuçları, yan etkilere yönelik profilaktik tedaviler, klozapin başlanmasına kadar geçen süre ve klinik gözlem puanları kaydedilmiştir.

Bulgular: En sık bildirilen yan etkiler ekstrapiramidal sistem yan etkileri (n=91, 62,8) iken, sık görülen bir diğer yan etkiler siyalore (n=57, %39,3), fasikülasyon (n=55, %37,9), sedasyon (n=43, %29,7) ve kabızlıktır (n=40, %27,4). Ciddi yan etkilerden nöbet 5 (%3,4) hastada, nötropeni 5 hastada (%3,5) ortaya çıkmış, ileus ve miyokardit görülmemiştir. Klozapin taburculuk dozu ortalama 323,9 (±124,45) mg/g'dir. Klozapin öncesi kullanılan antipsikotik sayısı ortalama 3 olup, ciddi psikiyatrik bir tanı (şizofreni, bipolar bozukluk) sebebiyle ilk tedavi başlanmasından klozapin başlanmasına kadar geçen süre ortalama 18,4 (±24) hafta idi. Klozapinin ciddi yan etkilerinden nöbet profilaksisine yönelik olarak 108 hastaya (%74) valproik asit, 4 hastaya (%2,7) topiramet başlanmıştır. 5 hastada (%3,5) nötropeni gelişmiştir. Klozapin tedavisinin kesilmesinin en sık sebebi ilaç uyumsuzluğu iken (n=8, %14), 5 hastada (%9,4) ciddi yan etkiler veya bunlara dair risk tespit edilmesi sebebiyle ilaç kesilmiştir.

Sonuç: Ergen popülasyonda klozapin tedavisine bağlı tedavi uyumunu etkileyebilecek yan etkilere veya ciddi yan etkilere farklı seçeneklerle etkin müdahale mümkün olup, bu sayede tedavinin kesilmesi önlenemekte ve etkin semptomatik iyileşmenin sağlanmadığı sürenin azaltılıp, kötü prognostik gidişin önlenmesine katkı sağlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Klozapin, şizofreni, bipolar

ABSTRACT

Objectives: We aimed to evaluate the side effects seen in adolescents with clozapine use followed up in an inpatient clinic and the approaches to the treatment of side effects in a naturalistic pattern.

Materials and Methods: Sociodemographic data, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 diagnosis, side effects, management and outcomes, prophylactic treatments for side effects, time to initiation of clozapine and clinical observation scores were recorded.

Results: The most commonly reported side effects were extrapyramidal system side effects (n=91, 62.8%), followed by sialorrhea (n=57, 39.3%), fasciculation (n=55, 37.9%), sedation (n=43, 29.7%) and constipation (n=40, 27.4%). Of the serious side effects, seizures occurred in 5 patients (3.4%), neutropenia occurred in 5 patients (3.5%); ileus and myocarditis were not observed. The mean clozapine discharge dose was 323.9 (±124.45) mg/g. The mean number of antipsychotics used before clozapine was 3, and the mean duration from the first treatment initiation, due to a serious psychiatric diagnosis (schizophrenia, bipolar disorder), to clozapine initiation was 18.4 (±24) weeks. Valproic acid was initiated in 108 patients (74%) and topiramate in 4 patients (2.7%) for seizure prophylaxis, as seizures are one of the serious side effects

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşegül Tonyalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: draysegultonyali@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0003-0734-5602

Geliş Tarihi/Received: 24.11.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.10.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 14.07.2025

Atıf/Cite this article as: Tonyalı A, Karaçetin G, Karabağ U, Gültekin Taş Z, Kasap D, Kayan Ocakoğlu B. Clozapine-related side effects and their management in an adolescent population: a naturalistic observation study in an inpatient clinic. Turk J Child Adolesc Ment Health. 2025;32(2):101-9

Copyright© 2025 Yazar. Türkiye Çocuk ve Gençlik Psikyatrisi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.



ABSTRACT

of clozapine. Five patients (3.5%) developed neutropenia. The most common reason for discontinuation of clozapine treatment was non-compliance (n=8, 14%), while five patients (9.4%) were discontinued due to serious side effects or risk of these side effects.

Conclusion: In the adolescent population, it is possible to effectively intervene with different options for side effects that may affect treatment adherence due to clozapine treatment; thus preventing discontinuation of treatment and contributing to improving prognosis by reducing the time without effective symptomatic improvement.

Keywords: Clozapine, schizophrenia, bipolar

Giriş

Mevcut tedavi kılavuzları, klorapinin en az 2 farklı antipsikotik ilaca yeterli yanıt vermeyen şizofreni ve şizoafektif bozukluk hastalarında önerilmesi gerektiğini belirtmekte olup, ayrıca intihar düşünceleri veya davranışları, hostilite veya şiddet davranışları ile komplike olan şizofreni için de klorapin önerilmektedir.¹ Klorapinin şiddetli, dirençli şizofreni tedavisinde birinci kuşak antipsikotiklerden (BKA) ve diğer ikinci kuşak antipsikotiklerden (İKA) daha etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer antipsikotiklere yanıt vermeyen şizofreni hastalarının 1/3-2/3 klorapine yanıt verebilir.²

Kısa (6 hafta) ve uzun dönem (2-9 yıl) klorapin kullanımı, erken başlangıçlı şizofreni (EBŞ) tedavisinde diğer antipsikotiklere göre daha üstün etkinlik göstermiştir. Klorapin kullanan kullanımı daha iyi bir klinik yanıt ve daha kısa hastane kalış süreleriyle ilişkilidir.³ Bu bilgiler ve klorapinin EBŞ tedavisinde diğer antipsikotiklere üstünlüğünün kanıtlanmış olması göz önüne alındığında, Tungaraza ve ark.⁴ klorapinin ikinci basamak tedavi olarak kullanılmasını önermiştir.⁵ Klorapinin, intihar eğilimini ve madde bağımlılığını önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir. Çalışmalara göre, klorapin genellikle dördüncü ilaç olarak seçilmektedir ve klorapin tedavisine başlamak ortalama 19,5 ay sürmektedir. Erken klorapin tedavisi intihar davranışını azaltmakta ve bilişsel ve davranışsal sonuçları iyileştirmektedir.^{3,4} Birinci sıra antipsikotiklere yanıt vermeyen EBŞ hastalarının %34-50'sinde klorapinin faydalı olabileceği tahmin edilmektedir.⁶

Çocuk ve ergenlerde, klorapinin tedaviye dirençli şizofrenide iyi bilinen etkinliğine rağmen, bu popülasyonda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (AGİD) onayı almamıştır.⁷ Klorapin; olanzapin veya halopredilol ile karşılaştırıldığında, tedaviye dirençli EBŞ'de etkili olan tek ilaçtır.² Klorapin kullanımının endike olduğunda dahi endişeye yol açması, psikiyatristlerin kemik iliği baskılanması konusundaki tereddütleri ile ilişkilidir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasına göre klorapine bağlı agranülositoz ve buna bağlı ölüm sıklığı nadir olup, sırasıyla %0,4 ve %0,05'tir.⁸ Klorapin kullanımı olan çocuk ve ergenlerde nötropezi riskini erişkin popülasyonla kıyaslayan çalışmalar çelişkili bulgular bildirmiştir. Örneğin; klorapin kullanımı olan çocuk ve ergenlerde nötropezi riskini değerlendiren bir çalışma bulgularına göre, bu popülasyonda nötropezi görülme sıklığı erişkinlere göre daha fazladır.⁹ Benzer bulguyu destekleyen başka çalışmalar da mevcut olup aksi yönde bulgular içeren çalışmalar da mevcuttur.¹⁰ Çocuk ve ergen yaş grubunda klorapin kullanımını değerlendiren başka bir çalışmada ise klorapinle ilişkili nötropezi oranı %2,7 olarak saptanmış ve bu oranların erişkin popülasyonda %22, çocuk ve

ergen popülasyonda %6-15 olarak bildirildiğine dair çalışmalar bulunduğunu ifade edilmiştir.¹¹

Erişkin popülasyonda tedaviye dirençli şizofrenide hem BKA'lara hem de diğer İKA'lara üstünlüğüne dair açık kanıtlara, kılavuzları arasında fikir birliğine ve bu endikasyon için AGİD onayına rağmen, klorapin Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok ülkede kullanım sıklığı önemli ölçüde düşüktür. Gençlerde ise, klorapin kullanımı 0 ila 24,7/100.000 arasında değişmektedir. Yakın zamanlı sistematik incelemeler, klorapinin yeterince kullanılmamasının farklı nedenleri olduğunu göstermiştir. Bunlardan biri, zorunlu kan takibinin klorapin tedavisine yönelik en sık tanımlanan engel olduğunu, ancak klorapin reçeteleme konusunda bilgi ve deneyim eksikliği, gerekli evrak işlerine aşına olmama ve advers ilaç etkilerine ilişkin endişeler gibi klinisyenle ilişkili faktörlerin de önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur.¹²

Klorapinin, tedaviye dirençli şizofrenide yüksek etkinlik düzeyinin yanı sıra geniş bir yan etki spektrumuna sahip olduğu bilinmektedir. Popülasyon çalışmalarında, klorapine bağlı yan etkilerin çocuk ve ergenlerde, erişkinlere göre daha az sıklıkta ortaya çıktığı ifade edilmekle birlikte bu konudaki kanıtlar çelişkilidir.^{7,13} Erişkin başlangıçlı şizofreni ile karşılaştırıldığında, EBŞ tanılı hastalar ekstrapiramidal motor semptomlar (akatzizi hariç), hiperprolaktinemi, kilo alımı, lipid anormallikleri ve sedasyon gibi antipsikotik yan etkilere karşı daha duyarlı görünmektedir.¹⁴ Sagreya ve ark.¹³ ise aripiprazol, olanzapin, ketiypin ve risperidon ile karşılaştırıldığında, pediatrik popülasyonda klorapin ile daha az yan etki görüldüğünü belirtmiştir. Klorapinin farmakokinetik profili açısından kıyaslandığında ise, erişkin ve çocuklar arasında anlamlı bir fark olmadığı bilinmekte olup insidanslar arasındaki bu farklılık, çocuklarda klorapin reçetelenme oranının erişkinlere göre çok daha az oluşunun popülasyon çalışmaları sonuçlarına etkisinden kaynaklanıyor olabilir.^{5,7}

Bu çalışmada klorapin kullanımı olan, yataklı klinikte izlenen ergenlerde görülen yan etkileri ve yan etkilerin tedavisine yönelik yaklaşımları, klorapinin başlanmasına kadar geçen süre ve kesilme sebepleri naturalistik bir paternde değerlendirmek amaçlanmıştır. Literatürde ergen popülasyonda klorapin kullanımına bağlı yan etkiler ve bunlara yaklaşımı inceleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2014 ve Eylül 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ergen

Psikiyatri yataklı servisinde yatışı olan ve klozapin kullanımı olan 12-18 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Retrospektif kohort dizaynında olan bu çalışmaya, toplam 3.311 çocuk ve ergen hastadan, klozapin kullanımı olan 146 ergen dahil edilmiş, bir haftadan kısa süre yatışı olan, duplike olan, ciddi nöropsikiyatrik komorbiditesi olan, majör tıbbi hastalığı olan hastalar dışlanmıştır. Örneklemen elektronik tıbbi kayıtları ve arşiv dosyaları çocuk ve ergen psikiyatristleri tarafından incelenmiş, sosyodemografik veriler, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması ve İlişkili Sağlık Sorunları-10. Revizyon tanısı, yan etkiler, yan etkilerin yönetimi ve sonuçları ve yan etkilere yönelik profilaktik tedaviler, klozapinin kesilme sebepleri, klozapin başlanmasına kadar geçen süre ve klinik gözlem puanları (Klinik Global İzlenim-Şiddet, Klinik Global İzlenim-İyileşme (KGİ-Ş, KGİ-İ)¹⁵ mevcut dosyadan veya retrospektif değerlendirmeyle kaydedilmiştir.

Klinik Global İzlenim Ölçeği: Guy¹⁵ tarafından psikiyatrik bozukluklarda hastaları değerlendirmek ve takip sırasında değişikliklerin incelenmesi için geliştirilmiştir. Her yaşta kullanılabilir. KGİ hastalık şiddeti, bir önceki değerlendirmeye göre iyileşme ve yan etkilerin şiddeti olmak üzere üç boyutlu bir ölçektir.¹⁵

Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 2022-19-12, tarih: 03.10.2022).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 146 hastanın 100'ü (%68,5) erkek, diğerleri kadındı. Hastaların yaş ortalaması 15,4±1,9 olarak hesaplanmıştır. Yirmi yedi hastada (%18,5) birinci derece akrabalar da psikoz öyküsü mevcuttu. Hastaların büyük çoğunluğu (n=87, %59,6) okulu bırakmıştı. Hastaların ortalama yatış süresi 11,3 (±7,67) hafta olup ortalama yatış sayısı 2'ydi. Primer tanılar incelendiğinde, hastaların önemli bir kısmında şizofreni (n=82, %43,8) ve bipolar bozukluk (n=28, %19,2) tanıları bulunduğu, en sık komorbiditenin ise dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (n=29, %19,9) olduğu görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Örneklemen sosyodemografik ve klinik karakteristikleri	
	n (%) veya ortalama (±)
Yaş	15,4 (1,9)
Cinsiyet, erkek	100 (68,5)
Birinci derece akrabalar da psikoz öyküsü	27 (18,5)
Yatış süresi, hafta	11,3 (7,67)
Yatış sayısı	2 (1,4)

Tablo 1. Continued	
	n (%) veya ortalama (±)
Okul durumu	
İlköğretim	12 (8,2)
Lise	41 (28,1)
Açık lise	5 (3,4)
Okulu bırakmış	87 (59,6)
Klozapin taburculuk dozu, mg/g	323,9 (124,45)
Klozapin öncesi kullanılan AP sayısı	3,1 (1,02)
Ek ilaçlar	
AP	0,9 (0,80)
DDD	0,9 (0,58)
AD	0,04 (0,21)
Sedatif/hipnotik	0,01 (0,11)
*Klozapin başlanmasına kadar geçen süre, hafta	98,6 (121,05)
Toplam hastalık süresi (kesin tanı sonrası), ay	36,7 (42,12)
Tedavi edilmemiş psikoz süresi, hafta	18,4 (24)
Primer tanılar	
Şizofreni	82 (43,8)
Şizoafektif bozukluk	9 (6,2)
Şizofreniform bozukluk	8 (5,5)
Kısa psikotik bozukluk	0
Bipolar bozukluk	28 (19,2)
Katatoni	10 (6,8)
Maddeye bağlı psikoz	15 (10,3)
Komorbiditeler	
Davranım bozukluğu	27 (18,5)
Obsesif kompulsif bozukluk	14 (9,6)
Anksiyete bozukluğu	4 (2,7)
Majör depresif bozukluk	7 (4,8)
PTSB	3 (2,1)
DEHB	29 (19,9)
MKB	17 (11,6)
OSB	19 (13)
EY	19 (13)
Yeme bozukluğu	1 (0,7)

*Ciddi psikiyatrik bir tanı (şizofreni, bipolar bozukluk) sebebiyle ilk tedavi başlanmasından klozapin başlanmasına kadar geçen süre, hafta.

PTSB: Post travmatik stres bozukluğu, DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, MKB: Madde kullanım bozukluğu, OSB: Otizm spektrum bozukluğu, EY: Entellektüel yetersizlik, AP: Antipsikotik, DDD: Duygudurum düzenleyici, AD: Antidepresan

Klozapin taburculuk dozu ortalama 323,9 ($\pm 124,45$) mg/gündü. Klozapin öncesi kullanılan antipsikotik sayısı ortalama 3 olup, ciddi psikiyatrik bir tanı (şizofreni, bipolar bozukluk) sebebiyle ilk tedavi başlanmasından klozapin başlanmasına kadar geçen süre ortalama 18,4 (± 24) hafta idi.

Hastaların yatış öncesi KGI-Ş skorları ortalama 6,3 (ağır hasta-çok ağır hasta) iken, klozapin başlanmadan hemen önceki KGI-Ş skorları ortalama 5,8 (belirgin düzeyde hasta-ağır hasta)'dır. Taburculukta KGI-Ş skoru ortalama 3,3 (hafif-orta düzeyde hasta), KGI-İ skoru ise 2,8 (biraz düzeldi-oldukça düzeldi)'dir (Tablo 2).

Hastalarda en sık ortaya çıkan yan etki ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkileri (n=91, %62,8) iken, sık görülen bir diğer yan etkiler siyalore (n=57, %39,3), fasikülasyon (n=55, %37,9), sedasyon (n=43, %29,7) ve kabızlıktır (n=40, %27,4) (Tablo 3). Ciddi yan etkilerden nöbet 5 (%3,4) hastada, nötropeni 5 hastada (%3,5) ortaya çıkmış, ileus ve miyokardit görülmemiştir.

EPS yan etkilerine yönelik olarak 89 (%61) hastada biperiden, 4 hastada bornaprin (%2,7) kullanılmıştır (Tablo 4). EPS için verilen tedavilere hastaların %77'si yanıt vermiş, %5,3'ü kısmi yanıt vermiş, %17,7'si yanıt vermemiştir.

Klozapinin yan etkilerinden siyaloreye yönelik olarak 48 (%32,9) hastada sublingual tropikamid, 8 (5,5) hastada sublingual atropin ve 6 (%4,1) hastada amitriptilin kullanılmıştır (Tablo 4). Siyalore için verilen tedavilerden hastaların %65,8'i fayda görmüş, %5,5'i kısmi fayda görmüş, %28,8'i ise fayda görmemiştir.

Sık görülen yan etkilerden kabızlığa yönelik olarak, 40 (%27,4) hastada laksatif kullanımı olmuş (Tablo 4), verilen tedaviye hastaların %54,7'si yanıt vermiş, %4,7'si kısmi yanıt vermiş, %40,6'sı ise yanıt vermemiştir.

Klozapine bağlı nöbet profilaksisine yönelik olarak 108 hastaya (%74) valproik asit (VPA), 4 hastaya (%2,7) topiramet başlanmıştır (Tablo 4). Nöbet profilaksisine yönelik kullanılan ortalama VPA dozu 815,7 ($\pm 337,2$) mg/gün, topiramet dozu 140 ($\pm 103,9$) mg/gündür. Bizim çalışmamızda nöbet profilaksisi amaçlı VPA başlanan olgularda klozapin dozu ortalama 225 mg/

gün (± 138), topiramet başlanan olgularda ise ortalama klozapin dozu ise 140 mg/gündür (± 103). Çalışma bulgularımıza göre hastaların %11,3'ünde elektroensefalografi (EEG) anomalileri saptanmıştır. Klozapine bağlı nöbetin ortaya çıktığı en düşük klozapin dozu (antiepileptik profilaksisi olmaksızın-1 olgu) 50 mg/gün, en yüksek klozapin dozu ise (antiepileptik profilaksisi altında-4 olgu) 575 mg/gün olarak saptanmıştır.

Tablo 3. Klozapin kullanan ergenlerde sık görülen yan etkiler

	n	%
Sedasyon	43	29,7
Baş ağrısı	18	12,4
Eozinofili	26	20,6
Nötropeni şüphesi	9	6,6
Nötropeni	5	3,5
Taşikardi	7	5,3
Hipotansiyon (ortostatik)	7	5,3
Hipertansiyon	4	3
Enüresis	8	5,6
QT uzaması	8	6
Siyalore	57	39,3
EEG anomalileri	16	11,3
Nöbet	5	3,4
Ekstrapiramidal yan etkiler	91	62,8
Kabızlık	40	27,4
İleus	0	0
Fasikülasyon	55	37,9
Miyokardit şüphesi	4	2,8
Miyokardit	0	0
Kilo alımı	13	15,9

EEG: Elektroensefalografi

Tablo 2. Yatış öncesi, klozapin öncesi ve taburculuktaki semptom şiddeti ve iyileşme düzeyi

	Ortalama	Standart sapma
KGI-şiddet (yatış öncesi)	6,3	0,72
KGI-iyileşme (yatıştaki ilk 1 hafta)	4,8	1,52
KGI-şiddet (klozapin öncesi)	5,8	0,88
KGI-iyileşme (klozapin sonrası ilk 1 hafta)	4,2	1,51
KGI-şiddet (taburculuk)	3,3	1,02
KGI-iyileşme (taburculukta)	2,8	0,92
Klozapine yanıt	Var	128
	Kısmi	6
	Yok	7

KGI: Klinik Global İzlenim

Tablo 4. Klozapine bağlı yan etkilerin yönetimi

	n	%
Siyalore	Tropikamid (sublingual)	48
	Amitriptilin	6
	Atropin (sublingual)	8
		32,9
Nöbet profilaksisi	VPA	108
	Topiramet	4
Nöbet sonrası antiepileptik	VPA	5
	Topiramet	0
EPS tedavisi	Biperiden	89
	Sormodren	4
Kabızlığa yönelik laksatif kullanımı	Laksatif	40
		27,4
Nötropeni şüphesinde profilaktik lityum kullanımı	Lityum	9
		6,2

VPA: Valproik asit, EPS: Ekstrapiramidal sistem

Beş hastada (%3,5) klopapine bağli ciddi yan etkilerden nöbet ortaya çıkmıştır (Tablo 3). Klopapine bağli nöbet sonrası 5 hastanın 1'ine antiepileptik tedavi eklenmiş, 1'inin mevcut antiepileptik tedavisinin dozu yükseltilmiş, diğer hastalarda mevcut antiepileptik tedavi değıştirilmeyip 1'inde klopapin dozu azaltılmış, 2'sinde ise klopapin kesilmiştir. Hastalarda nöbet tekrarı olmamıştır.

Dokuz hastada (%6,6) nötropeniye gidiş tespit edilmiş, beş hastada (%3,5) nötropeni gelişmiştir. Bu hastaların tümüne profilaktik lityum eklenmiş, ikisinde lityumdan fayda görülmeyip klopapin tedavisi kesilmiştir.

Dört hastada (%2,8) ciddi miyokardit şüphesi oluşmuş, bir hastada klopapin tedavisi kesilmiş, diğer üçünde doz azaltılarak tedaviye devam edilmiştir. Ancak tanısı doğrulanan miyokardit olgusu olmamıştır. Seksen dört hastada (%58,3) troponin ve C-reaktif protein (CRP) değerdirmesi yapılmıştır.

Klopapin tedavisinin kesilmesinin en sık sebebi ilaç uyumsuzluğu iken (n=8, %14), 5 hastada (%9,4) ciddi yan etkiler veya bunlara dair risk tespit edilmesi sebebiyle ilaç kesilmiştir. Klopapin tedavisine yanıtızsızlık sebebiyle 3 hastada ilaç kesilmiş olup, bu hastalarda herhangi bir komorbidite olmadığı, ortalama günlük klopapin dozunun 508,3 mg/gün olduğu ve klopapin kullanım süresinin 16,3 hafta olduğu görülmüştür (Tablo 5).

Tartışma

Bu çalışmada yataklı bir çocuk psikiyatrisi kliniğinin klopapin deneyimi, ortaya çıkan yan etkiler ve bu yan etkilerin yönetimine dair uygulamalar ele alınmıştır. Ergen yaş grubunda, özellikle EBŞ tedavisinde etkinliği bilinmesine rağmen, klopapin kullanımının görece düşük olması hem olası yan etkilere hem de klinisyenlerin yan etkilerin yönetimi konusundaki çekincelerine bağli gibi görünmektedir. Çalışmamızın önemli bulgularından biri, klopapin kullanan çocuk ve ergenlerde, hastanın uyumunu etkileyebilecek siyalore, EPS gibi yan etkiler ve klinik anlamda çekinceler yaratan nötropeni, nöbet gibi ciddi yan etkilere, mevcut literatüre paralel şekilde ilacın kesilmesini gerektirmeden farklı yaklaşımlarla müdahale edilebileceğini göstermesidir.¹⁶ Çalışmamızın bulgularına göre ergen popülasyonda klopapine bağli en sık görülen ciddi yan etkilerin nötropeni ve nöbet olduğu görülmüştür. Nötropeni, miyokardit ve ileus gibi ciddi yan etkilere dair risk tespit edildiğinde de klopapinin kesilmesi nadir değildir.

Tablo 5. Klopapin kesilme nedenleri

	n	%
Nötropeni sebebiyle	2	3,8
Nöbet sebebiyle	2	3,7
Miyokardit şüphesi sebebiyle	1	1,9
İleus şüphesi sebebiyle	0	0
İlaç uyumsuzluğu sebebiyle	8	14
Yanıtızsızlık sebebiyle	3	5,6

Klopapinin, çocuk ve ergenlerde tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde kullanımı önerilmektedir. EBŞ hastalarının %40-50'si birinci basamak nöroleptiklere yanıt vermemekte ve klopapinin bu hastalarda faydalı olabileceği tahmin edilmektedir.¹⁷ EBŞ popülasyonu şizofreni ve ilişkili tanıların yalnızca %1'ini temsil etse de, hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmezlerse yüksek morbidite ve mortalite riski altındadır.⁷ Altı-sekiz haftalık 2 farklı antipsikotik tedavisine rağmen semptomlarda yeterli azalma olmayan hastalarda klopapine geçilmesi önerilmektedir.¹⁸ Birçok ülkede zaman içinde klopapin kullanımında artış trendi gözlenmiş olup, bu durum ilaçla ilgili artan deneyime ve çoğu Batı ülkesinde antipsikotik reçetelemedeki genel artışa bağli olabilir.¹⁹ Ancak, 3 antipsikotik ilaç kullanılabileceği kadar klopapine başlanmadığını gösteren çalışmalar vardır.²⁰ Trinczek ve ark.²⁰ ergen popülasyonda yaptığı çalışma bulgularına göre şizofreni sebebiyle hospitalizasyondan klopapin başlanmasına kadar geçen süre 1,1 yıl olarak tespit edilmiştir. Schneider ve ark.²¹ tarafından yapılan popülasyon tabanlı bir çalışmada ise ilk antipsikotik başlanmasından klopapin başlanmasına kadar geçen süre 3,2 (±2,9) yıl olarak saptanmıştır.²¹ Bizim çalışmamızda ise ilk tedavi başlanmasından klopapin başlanmasına kadar geçen sürenin daha kısa olduğu tespit edilmiştir. EBŞ'nin gecikmiş yönetiminin uzun vadede kötü prognozla ilişkili olması nedeniyle endike olduğunda klopapine geçiş konusunda tereddüt etmemek önem arz etmektedir.²⁰

Erişkin başlangıçlı şizofreni ile EBŞ'de tedavi hedefleri benzer olsa da, EBŞ'de prognoz daha kötü olduğu, sıklıkla erişkin dönemde de süreğenlik gösterdiği, düşük yaşam kalitesi, düşük iyileşme oranı ve daha kısa yaşam süresi ile karakterize olduğu bilinmektedir.²² Bununla birlikte erişkin popülasyonda yataklı kliniklerde klopapin kullanımına dair birçok çalışma bulunmakta olup²³⁻²⁵ ergen popülasyonda bu konudaki literatürün kısıtlı oluşu dikkat çekmektedir.²⁶ Yataklı bir klinikte tedavi edilen erişkin dirençli şizofreni hastalarında klopapin kullanımının uzun dönem sonuçlarına dair yapılan bir çalışma bulguları, bu servislerde yapılandırılmış bir diyet, klinik ve terapötik izleme programının uygulanmasının, klopapinin güvenli ve etkili kullanımına ek olarak kardiyometabolik ve hematolojik yan etki yönetimini kolaylaştırdığını göstermektedir.²³ Yataklı bir klinikte klopapin tedavisi almış çocuk ve ergen hastaların retrospektif incelemesinin yapıldığı bir çalışmaya göre, bu hastaların çoğu klinik olarak iyileşme göstermekte olup, yan etki sıklığının fazla ancak büyük ölçüde yönetilebilir olduğu saptanmıştır.²⁶ Bu nedenle bizim çalışmamızın amaçladığı doğrultuda, yataklı kliniklerde ergen popülasyonda klopapin deneyimi, görülen yan etkiler ve bunların yönetimine dair çalışmaların artması önem arz etmektedir.

Klopapin diğer antipsikotiklere göre daha az EPS, nöromotor disfonksiyon, hiperprolaktinemi ve karaciğer hasarı oluşturur.^{27,28} Literatür bulgularına göre klopapin kullanan çocuklarda kardiyak ve metabolik yan etki riski diğer atipik antipsikotiklere (aripirazol, olanzapin, ketiapin ve risperidon) göre daha yüksektir.⁵ Klopapinin çocuklarda erişkin popülasyona göre daha fazla davranış sorununa ve beyaz kan hücreleri bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir.^{5,9} Bildirilen

yan etkilerdeki farklılığa ve çocukların metabolik sendrom geliştirme eğilimine rağmen, bu yaş grubunda klorapin ile ilişkili yan etki ortaya çıkma riski yetişkin veya yaşlılara göre daha düşüktür.⁷

Çocuk ve ergenlerde klorapin kullanımı ile ilişkili metabolik sendrom, siyalore ve diğer yan etkilere dair insidans verileri sınırlıdır. Yakın tarihli bir meta-analiz bulgularına göre, bu popülasyonda sedasyon ve hipersalivasyon en yaygın olarak bildirilen yan etkiler olup (%90), bunu kabızlık takip etmiştir (%13-50). Bizim çalışmamızda ise en sık ortaya çıkan yan etki EPS, sık görülen bir diğer yan etkiler benzer şekilde fasikülasyon, benzer şekilde sedasyon ve kabızlıktır.

Erişkin popülasyonda antipsikotiklerin EPS yan etkilerini inceleyen bir çalışmada birinci ve İKA ile antikolinerjik tedavi olmaksızın parkinsonizm görülme sıklığı sırasıyla %53-55, tardiv diskinezi görülme sıklığı %15-12, akatizi görülme sıklığı ise %23-36 olarak bildirilmiştir.²⁹ Bizim çalışmamızda EPS yan etki sıklığı benzer bulunmuş olup, eş zamanlı antikolinerjik kullanımının varlığı, EPS oranının biraz daha az görülmesine yol açmış olabilir.

Adnan ve ark.³ yaptığı çalışmada nötropeni, olguların %6-15'inde ve agranülositoz %0,1'den azında ortaya çıkmış olup bizim çalışmamızda da benzer oranlar tespit edilmiştir. Aynı çalışmanın bulgularına göre, kilo alımı yaygın olmakla birlikte (%64'e kadar), bunu metabolik değişiklikler (%8-22) izlemiş, tedavi başlangıçlı diyabet daha az sıklıkta görülmüştür (<%6). Akatizi, taşikardi ve kan basıncı değişiklikleri daha az görülmüştür.³ Bizim çalışmamızda da taşikardi ve kan basıncı değişiklikleri ile ilişkili yan etkiler daha az sıklıktadır.

Klorapin ile ilişkili yan etkilerin yönetimi konusundaki deneyimsizlik hem daha az reçetelenme oranlarına hem de tedavinin kesilmesine sebep olabilmektedir.⁶ Çalışmamızda klorapin tedavisinin kesilmesinin en sık sebebi ilaç uyumsuzluğu iken, ortaya çıkan ciddi yan etkilerin de önemli bir sebep olduğu görülmüştür. Takeuchi ve ark.³⁰ yaptığı çalışmada klorapin uyumu (%72) diğer antipsikotiklere göre (%65,1) daha yüksek bulunmuştur. Özellikle haftalık kan sayımı yapılan hastalarda tedavi uyumun daha fazla olduğu bildirilmiştir.³⁰

Klorapine bağlı ciddi yan etkilere uygun yaklaşım, ilacın kesilme riskini azaltarak faydalanım oranını artırır.¹⁶ Tedaviye dirençli EBS olgularının yaklaşık %50'sinin klorapin tedavisine yanıt verdiği göz önüne alındığında özellikle bu popülasyonda klorapine bağlı ciddi yan etkilerin yönetimi konusu önem kazanmaktadır.⁶ Literatür incelendiğinde, klorapine bağlı ciddi yan etkilerden, kardiyak yan etkilere dair bildirimlerin büyük bir bölümünün erişkin popülasyonda olduğu görülmektedir.³¹ Ergen yaş grubunda ise kardiyomiyopati,³² perikardit ve poliserözit nedeniyle tedavinin kesildiği³³ ve miyokardit nedeniyle tedavi kesilmesi sonrası tekrar klorapin titrasyonunun yapıldığı³⁴ bazı olgu bildirimleri mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise miyokardit şüphesi gelişen hastaların bir tanesinde klorapin tedavisi kesilmiş, diğerlerinde doz azaltımı yapılarak tedaviye devam edilmiş, ancak tanısı doğrulanmış miyokardit olgusu olmamıştır. Çalışmamızda ciddi yan etki gelişme riski ortaya çıkan bir durumda dahi klorapin tedavisinin

sürdürülme eğiliminde olunması dikkat çekmektedir. Klorapin kullanımına bağlı miyokardit yan etkisinin değerlendirilmesine dair standardize bir kılavuz bulunmamakta ve bu olgulara dair bildirimlerde incelenen laboratuvar parametrelerinin heterojenlik gösterdiği bilinmektedir.³⁵ Yapılan bir çalışmada klorapine bağlı miyokardit olgularının yaklaşık %70'inde CRP değerinin 100 mg/L'nin üzerinde ve %90'ında troponin 1 veya T'nin normalin üst sınırının iki katından daha fazla olarak ölçüldüğü bildirilmiştir.³⁶ Miyokardit tanısının doğrulanması endomiyokardiyal biyopsi gerektirdiğinden bizim çalışmamızda da tanısı doğrulanabilen hasta olmamış ve literatür doğrultusunda miyokardit şüphesi doğan hastaların önemli bir kısmında CRP ve troponin ölçümü yapılmıştır. Mevcut literatüre göre pediyatrik popülasyonda klorapine bağlı ciddi yan etkilerin yönetimiyle ilgili veriler kısıtlı olsa da, çalışmamızda yakın gözlem dahilinde gerekli tetkikler yapılarak klorapin tedavisinin sürdürülmesinin mümkün olduğuna dair bulguların varlığı dikkate değerdir.

Klorapine bağlı EEG değişikliklerinin nöbeti predikte edebileceğine ve böylece klorapin dozunun azaltılmasını gerektiren bir uyarı işlevi görebileceğine dair bildirimler mevcuttur.³⁷ Bununla birlikte, klorapin tedavisi sırasında EEG anormallikleri yaygın ve doz bağımlı olduğu bildirilmiştir.³⁸ Bu nedenle EEG anormallikleri olan hastalarda bile her zaman profilaktik antiepileptik ilaç kullanımının gerekli olmayabileceği bildirilmiştir.³⁹ EEG değişiklikleri olmadığı durumlarda da profilaksi endikasyonu olup olmadığı klorapine bağlı nöbetlerin potansiyel riskine bağlı olarak değerlendirilmeli, özellikle klorapine bağlı nöbetlerin doz bağımlı olduğu ve daha yüksek dozlarda nöbet riskinin arttığı göz önünde bulundurulmalıdır.⁴⁰ Bizim çalışma bulgularımızda da, benzer şekilde bir uygulamanın söz konusu olduğu görülmüş, nöbet profilaksisinin başlanma oranının, EEG anomalisi oranından bağımsız olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Antipsikotik tedaviler arasında nöbet sıklığının en yüksek olduğu ilaç klorapin olup, insidansı %1-5 olarak bildirilmiştir.⁴¹ Literatürde klorapine bağlı nöbet tedavisinde VPA başta olmak üzere, gabapentin, lamotrijin, topiramat gibi antiepileptiklerin kullanımına dair çalışmalar vardır.^{37,41} Klorapin kaynaklı nöbetlerin öngörülemez doğası ve nöbetlerin risk faktörü olmayan bireylerde de ortaya çıkabilmesi nedeniyle, profilaktik antiepileptik kullanımı ve profilaksinin başlanacağı dozlar konusunda anlaşmazlıklar vardır.³⁷ Günlük dozu 600 mg/günden fazla olan hastalarda nöbetlere karşı birincil profilaksi olarak antikonvülsan tedavisine başlanması önerilmektedir.⁴¹ Çocuklarda nöbetlerle ilişkili ortalama klorapin dozu daha yüksek olma eğilimindedir ve 200 mg/gün üzerindeki dozlarda risk artmaktadır.⁴² Hatano ve ark.⁴² Japon Advers İlaç Olay Raporu veri tabanını kullanarak yaptığı bir çalışmada, orta (200-400 mg) ve yüksek (>400 mg) klorapin dozlarının, düşük dozlara (<200 mg) kıyasla nöbet riskini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatür bulgularına paralel şekilde; nöbet profilaksisi amaçlı VPA başlanan ortalama klorapin dozunun, Hatano ve ark.⁴² çalışmasında bildirilen, nöbet riskinin belirgin olarak arttığı orta düzey klorapin doz aralığında olduğu görülmüştür.

Hematolojik yan etki riski hala klopapin tedavisinin en önemli kısıtlamalarından biri olup; bu riski azaltmak için, klopapin tedavisine başlamadan önce ve tedavi süresince düzenli olarak beyaz küre sayısının izlenmesi herhangi bir hematolojik anormallığı tanımlamak ve önceden tespit etmek önemlidir.⁴³ Yapılan bir çalışmada haftalık beyaz küre sayısının, olası nötropeni gelişim riskini önceden tespit edebildiği ve bu yan etkiye bağlı ölüm oranını azalttığı bildirilmiştir.⁴⁴ Bu sebeple beyaz küre ve nötrofil sayısındaki düşüş trendinin yakın takibinin yapılması, beyaz küre sayısı 3500/mm³ altına düştüğünde lityum veya büyüme faktörü başlanması açısından değerlendirilmesi; beyaz küre sayısı 3000/mm³ veya nötrofil sayısı 1500/mm³ altına düştüğünde klopapinin kesilmesi önerilmektedir.⁴³ Paralel şekilde, bizim çalışmamızda da haftalık nötrofil sayısı izlemlerinde belirtilen sınır değerler altına inmeksiz bir düşüş trendi olması "nötropeni şüphesi" olarak tanımlanmış, beyaz küre sayısının 3500/mm³ altına düşmesi lökopeni, nötrofil sayısının 2000/mm³ altına düşmesi ise nötropeni olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3).⁴⁵

Bir meta-analiz çalışmasına göre klopapine bağlı nötropeni insidansı %3,8 olup hematolojik monitörizasyon ve beyaz küre sayısına göre klopapin kesilmesini gerektirebilir.⁴⁶ Yakın tarihli başka bir meta-analiz çalışmasına göre klopapine bağlı nötropenide lityum kullanımının yararlı olabileceği ve tedavinin kesilmesini önleyebileceğine dair kanıtlar mevcuttur.⁴⁷ Çalışmamızda nötropeni gelişme oranının literatür oranlarına benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar mevcuttur. Birincisi, örneklem sayımız orta büyüklükte olup, literatüre kıyasla ergen yaş grubunda yapılmış çalışmalara benzer büyüklüktedir. Ancak ciddi yan etkilerin nadir görülmesi nedeniyle popülasyon tabanlı yan etki çalışmaları insidans çalışmaları için faydalı olabilir. İkincisi, çalışmamız retrospektif kohort çalışmasıdır ve kontrol grubu içermemektedir, bu nedenle kontrol grubunu da içeren uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sayede klopapine bağlı yan etkilere yönelik daha kapsamlı değerlendirmeler yapılabilmesi olanaklı olacaktır. Üçüncüsü, hasta bilgileri elektronik tıbbi kayıtlar ve arşiv dosyalarından elde edilmiştir. Dördüncüsü, çalışmamız naturalistik bir çalışma olduğundan hastalarda ek ilaç kullanımı olabilmektedir, bu nedenle randomize kontrollü çalışmalar bu ihtiyaca yönelik fayda sağlayabilir.

Sonuç

Çocuk ve ergen popülasyonda klopapin kullanımı, ilacın başlanma zamanı, ilişkili yan etkiler ve bunların yönetimi ve klopapinin kesilmesi ile ilgili, genelde olgu bildirimi şeklinde, oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışma bulgularımıza göre klopapin tedavisine bağlı tedavi uyumunu etkileyebilecek yan etkilere veya ciddi yan etkilere farklı seçeneklerle etkin müdahale mümkün olup, tedavinin kesilmesi önlenmektedir. Bu yaş grubunda dirençli şizofreni ve bipolar tedavisinde faydası gösterilmiş olan klopapin tedavisine bağlı yan etkiler ve yönetimine dair

bu çalışma, ilacın kullanımıyla ilgili tereddütlerin azalmasına ve etkin semptomatik iyileşmenin sağlanmadığı sürenin azaltılarak, kötü prognostik gidişin önlenmesine faydalı olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 2022-19-12, tarih: 03.10.2022).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.T., G.K., U.K., Z.G.T., D.K., B.K.O., Konsept: A.T., G.K., Z.G.T., B.K.O., Dizayn: A.T., G.K., Z.G.T., B.K.O., Veri Toplama veya İşleme: A.T., G.K., U.K., Z.G.T., D.K., B.K.O., Analiz veya Yorumlama: A.T., G.K., B.K.O., Literatür Arama: A.T., G.K., Z.G.T., B.K.O., Yazan: A.T., G.K., Z.G.T., B.K.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. BMC Psychiatry. 2014;14:1-5.
2. Gurrera RJ, Gearin PF, Love J, Li KJ, Xu A, Donaghey FH, Gerace MR. Recognition and management of clozapine adverse effects: a systematic review and qualitative synthesis. Acta Psychiatr Scand. 2022;145:423-441.
3. Adnan M, Motiwala F, Trivedi C, Sultana T, Mansuri Z, Jain S. Clozapine for management of childhood and adolescent-onset schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2022;32:2-11.
4. Tungaraza TE, Ahmed W, Chira C, Turner E, Mayaki S, Nandhra HS, Edwards T, Farooq S. Prescribing pattern of clozapine and other antipsychotics for patients with first-episode psychosis: a cross-sectional survey of early intervention teams. Ther Adv Psychopharmacol. 2017;7:103-111.
5. Pattnaik JI, Panda UK, Chandran S, Padhy S, Ravan JR. Treatment resistant psychosis in children and adolescents and clozapine: nuances. Front Psychiatry. 2023;14:1014540.
6. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, Coma Fusté A, Furu K, Garuoliené K, Hoffmann F, Hollingworth S, Huybrechts KF, Kalverdijk LJ, Kawakami K, Kieler H, Kinoshita T, López SC, Machado-Alba JE, Machado-Duque ME, Mahesri M, Nishtala PS, Piovani D, Reutfors J, Saastamoinen LK, Sato I, Schuiling-Veninga CCM, Shyu YC, Siskind D, Skurtveit S, Verdoux H, Wang LJ, Zara Yahni C, Zoëga H, Taylor D. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. Acta Psychiatr Scand. 2017;136:37-51.
7. Rachamalla V, Elbersson BW, Vutam E, Aligeti M. Off-label use of clozapine in children and adolescents-a literature review. Am J Ther. 2019;26:e406-e416.
8. Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang SB, Rao WW, Wang S, Ng CH, Ungvari GS, Wang G, Xiang YT. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. Psychol Med. 2020;50:583-594.

9. Maher KN, Tan M, Tossell JW, Weisinger B, Gochman P, Miller R, Greenstein D, Overman GP, Rapoport JL, Gogtay N. Risk factors for neutropenia in clozapine-treated children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23:110-116.
10. Steinauer LM, Leung JG, Burkey BW, McGrane IR, Letts V, Goren JL, Hoeft DM, Mullen S, Maroney M, Schak KM, Vande Voort JL. A retrospective multicenter evaluation of clozapine use in pediatric patients admitted for acute psychiatric hospitalization. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28:615-619.
11. Yalcin O, Kaymak G, Erdogan A, Tanidir C, Karacetin G, Kilicoglu AG, Mutlu C, Adaletli H, Gunes H, Bahali K, Ayik B, Uneri OS. A retrospective investigation of clozapine treatment in autistic and nonautistic children and adolescents in an inpatient clinic in Turkey. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26:815-821.
12. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry.* 2013;74:20799.
13. Sagreya H, Chen YR, Kumarasamy NA, Ponnusamy K, Chen D, Das AK. Differences in antipsychotic-related adverse events in adult, pediatric, and geriatric populations. *Cureus.* 2017;9:e1059.
14. Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, Correll CU. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry.* 2013;26:219-230.
15. Guy W. Clinical global impressions scale. *Psychiatry.* 1976.
16. Meyer JM, Stahl SM. The clozapine handbook: Stahl's handbooks. Cambridge University Press; 2019.
17. Mozes T, Toren P, Chernaizan N, Mester R, Yoran-Hegesh R, Blumensohn R, Weizman A. Clozapine treatment in very early onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1994;33:65-70.
18. Kranzler HN, Cohen SD. Psychopharmacologic treatment of psychosis in children and adolescents: efficacy and management. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013;22:727-744.
19. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, Coma Fusté A, Furu K, Garuoliené K, Hoffmann F, Hollingworth S, Huybrechts KF, Kalverdijk LJ, Kawakami K, Kieler H, Kinoshita T, López SC, Machado-Alba JE, Machado-Duque ME, Mahesri M, Nishtala PS, Piovani D, Reutfors J, Saastamoinen LK, Sato I, Schuiling-Veninga CCM, Shyu YC, Siskind D, Skurtveit S, Verdoux H, Wang LJ, Zara Yahni C, Zoëga H, Taylor D. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;136:37-51.
20. Trinczek E, Heinzel-Gutenbrunner M, Haberhausen M, Bachmann CJ. Time to initiation of clozapine treatment in children and adolescents with early-onset schizophrenia. *Pharmacopsychiatry.* 2016;49:254-259.
21. Schneider C, Papachristou E, Wimberley T, Gasse C, Dima D, MacCabe JH, Mortensen PB, Frangou S. Clozapine use in childhood and adolescent schizophrenia: a nationwide population-based study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25:857-863.
22. Pagsberg AK, Melau M. Current treatment options in early-onset psychosis. *Adolescent Psychosis.* 1st ed. Academic Press; 2023:273-298.
23. de Filippis R, Gaetano R, Schoretsanitis G, Verde G, Olivetti CA, Kane JM, Segura-Garcia C, De Fazio P. Clozapine management in schizophrenia inpatients: a 5-year prospective observational study of its safety and tolerability profile. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:2141-2150.
24. Mukherjee H, Sazhin V. Predictors of functioning and clinical outcomes in inpatient with schizophrenia on clozapine augmented with antipsychotics. *Australasian Psychiatry.* 2022;30:100-104.
25. Boland X, Dratcu L. First use of clozapine point of care testing in acute inpatient psychiatry: preliminary report. *J Psychiatr Pract.* 2022;28:62-66.
26. Komaryk A, Elbe D, Burgess L. Retrospective Review of clozapine use in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021;30:36-48.
27. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S, Olfson M, Potkin SG, Correll CU. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2019;80:18com12123.
28. Kasoff LI, Ahn K, Gochman P, Broadnax DD, Rapoport JL. Strong treatment response and high maintenance rates of clozapine in childhood-onset schizophrenia. *Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26:428-435.
29. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TRE, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry.* 2018;200:387-392.
30. Takeuchi H, Borlido C, Sanches M, Teo C, Harber L, Agid O, Remington G. Adherence to clozapine vs. other antipsychotics in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;142:87-95.
31. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132:231-240.
32. Bobb VT, Jarskog LE, Coffey BJ. Adolescent with treatment-refractory schizophrenia and clozapine-induced cardiomyopathy managed with high-dose olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010;20:539-543.
33. Branik E, Nitschke M. Pericarditis and polyserositis as a side effect of clozapine in an adolescent girl. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:311-314.
34. Chow V, Feijo I, Trieu J, Starling J, Kritharides L. Successful rechallenge of clozapine therapy following previous clozapine-induced myocarditis confirmed on cardiac MRI. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014;24:99-101.
35. Bellissima BL, Tingle MD, Cicović A, Alawami M, Kenedi C. A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *Int J Cardiol.* 2018;259:122-129. Erratum in: *Int J Cardiol.* 2018;263:187.
36. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry.* 2011;45:458-465.
37. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs.* 2015;29:101-111.
38. Kikuchi YS, Sato W, Ataka K, Yagisawa K, Omori Y, Kanbayashi T, Shimizu T. Clozapine-induced seizures, electroencephalography abnormalities, and clinical responses in Japanese patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1973-1978.
39. Grover S, Hazari N, Chakrabarti S, Avasthi A. Association of clozapine with seizures: a brief report involving 222 patients prescribed clozapine. *East Asian Archives of Psychiatry.* 2015;25:73-78.
40. Yadav DS. Clozapine and seizure risk: primary or secondary prophylaxis? *Progress in Neurology and Psychiatry.* 2022;26:28-31.
41. Caetano D. Use of anticonvulsants as prophylaxis for seizures in patients on clozapine. *Australas Psychiatry.* 2014;22:78-83.
42. Hatano M, Yamada K, Matsuzaki H, Yokoi R, Saito T, Yamada S. Analysis of clozapine-induced seizures using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLoS One.* 2023;18:e0287122.
43. Aydin M, İlhan BC, Calisir S, Yildirim S, Eren I. Continuing clozapine treatment with lithium in schizophrenic patients with neutropenia or leukopenia: brief review of literature with case reports. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016;6:33-38.
44. Drew L. Clozapine and agranulocytosis: re-assessing the risks. *Australas Psychiatry.* 2013;21:335-337.
45. Balda MV, Garay OU, Papale RM, Bignone I, Bologna VG, Brandolini A, et al. Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina (2007-2012). *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30:109-114.

46. Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, Bird R, Siskind D. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138:101-109.
47. Verdoux H, Quiles C, de Leon J. Risks and benefits of clozapine and lithium co-prescribing: a systematic review and expert recommendations. *Schizophr Res*. 2024;268:233-242.