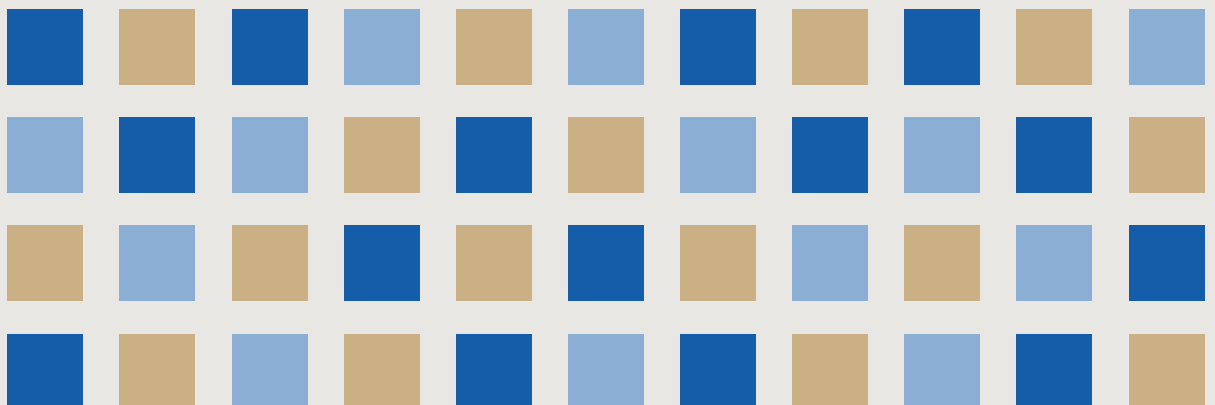




# KLOZAPIN

KUNSKAPSSTÖD VID  
LÄKEMEDELSBEHANDLING  
MED KLOZAPIN VID  
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRIN  
REGION STOCKHOLM

---



Detta kunskapsstöd är baserat på följande källor:

Camden and Islington NHS Foundation Trust (2022). Clozapine Treatment Guidelines. <https://www.northlondonmentalhealth.nhs.uk/download.cfm?ver=3232>

Correll, C. U., Agid, O., Crespo-Facorro, B., de Bartolomeis, A., Fagiolini, A., Seppälä, N., & Howes, O. D. (2022). A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs*, 36(7), 659–679. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>

Handley, S., Every-Palmer, S., Ismail, A., & Flanagan, R. (2022). Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: Presenting features and outcomes, UK pharmacovigilance reports, 1992–2017. *The British Journal of Psychiatry*, 220(6), 355-363. doi:10.1192/bjp.2022.24

Region Halland BUP. Riktlinjer för Klozapin. <https://slf.se/sfbup/app/uploads/2023/03/pm-klozapin2023.pdf>

Workshop med barn- och ungdomspsykiatrikerna Sabina Abidi och Sarah Fancy på AACAP Annual Meeting 2022, “Managing Your Distress: Identifying and Managing Physicians’ Discomfort With Clozapine Use for Youth With Treatment-Resistant Schizophrenia”.

Detta dokument beskriver klozapinbehandling vid BUP Stockholm och berör bland annat indikationer, insättning för klozapin behandling, provtagning och hantering av biverkningar.

Det riktar sig till vårdpersonal som arbetar med unga med psykos och syftar till att utgöra ett verktyg i det kliniska arbetet med svårbehandlad psykossjukdom.

Kompendiet har tagit fram av specialistläkare Astrid Moëll, barn- och ungdomspsykiater vid BUP Stockholms Haldygnsvård. Kompendiet är granskat av överläkare erfarna inom psykosvård vid BUP Stockholm.

# Innehållsförteckning

1	Introduktion	5
2	Indikationer	5
3	Kontraindikationer	5
4	Inför insättning	5
5	Insättning och dosering	6
6	Interaktioner	6
7	Utvärdering av effekt	7
8	Koncentrationsbestämning	7
9	Monitoreringschema	7
10	Biverkningar och hantering av dem	8
11	Återtitrering efter utsättning	11
12	Utsättning	11

# 1 Introduktion

Klozapin är det antipsykotiska preparat som är mest effektivt mot psykos. Det är dock kraftigt underanvänt, inte minst inom barn- och ungdomspsykiatri. Det har även visat sig vara effektivt mot aggressivitet, och verkar ha en antisuicidal effekt. Klozapin är en så kallad "dirty drug" med verkan på en rad olika receptorer. Om Klozapin fungerar kan det ha skyddande effekt på mortalitet.

# 2 Indikationer

Schizofreni där två andra psykosmedel givit otillräcklig effekt mot psykossymptom. Som regel ska två andra antipsykotiska preparat provats under 6 veckor vardera i adekvat dos först. Kan även övervägas vid terapiresistent mani och i undantagsfall vid svår aggressivitet i samband med allvarlig psykisk störning. Om du är osäker på om Klozapin kan vara aktuellt, diskutera med erfaren kollega på BUP alternativt inom vuxenpsykiatri.

# 3 Kontraindikationer

- Överkänslighet med Klozapin
- Omöjligt att lämna regelbundna blodprover. Observera dock att själva effekten av Klozapin kan göra att detta blir möjligt så tänk igenom denna kontraindikation noggrant.
- Idiopatisk agranulocytos eller leukopeni
- Tidigare agranulocytos orsakad av Klozapin (dock ej absolut, möjligt att diskutera med hematolog och om bedöms lämpligt göra mycket försiktig återtitrering).
- Tidigare kardiomyopati orsakad av Klozapin
- Tidigare myokardit orsakad av Klozapin (ej absolut, diskutera med kardiolog och om lämpligt gör försiktig återtitrering)
- Undvik samtidig behandling med depotneuroleptika pga ökad risk för agranulocytos.
- Okontrollerad epilepsi
- Nedsatt benmärgsfunktion
- Svår njur-, hjärt- och leversjukdom

# 4 Inför insättning

Information till patient och anhöriga om (muntligt och skriftligt):

- Informera om vanliga och farliga biverkningar
- Vikten av blodprovstagning som är obligat för att preparatet ska kunna användas.
- Kontakta omgående sjukvård om tecken på infektion, bröstsmärta, andfåddhet
- Ge skriftlig patientinformation.

## 4 Inför insättning, forts

### Status

- Observera tremor, munrörelser
- Vikt, längd, bukomfång, puls, blodtryck
- Anamnes: förstoppning, krampsjukdom, hjärtkärlsjukdom, hematologisk sjukdom. Om förekomst av krampsjukdom, diskutera med intresserad barnneurolog alternativt vuxenneurolog med erfarenhet av Klozapin
- Kartlägg symptomnivå: exempelvis med PANSS, eller förkortad PANSS (PANSS-6: X vanföreställningar, tankestörning, hallucinationer, trubbiga affekter, social tillbakadragenhet och spontanitet/förmåga att konversera). Om ej psykosindikation använd annan lämplig mätning av symptom innan insättning
- Provtagning & undersökning

### Provtagning & undersökning

- EKG
- Fastepröver: glukos, insulin, HbA1c, HDL, LDL, total kolesterol, triglycerider, GT, ALAT, LPK med B-celler, trombocyter, Hb, Troponin-T, CRP, kreatinkinase (CK)

## 5 Insättning och dosering

Börja med 12,5 mg till natten dag 1, 25 mg till natten dag 2-3, 50 mg t n, dag 4-5, 75 mg t n, dag 6-7. Fortsätt med 25 mg ökning var tredje dag upp mot måldos 250-450 mg, vanligtvis 300 mg. Justera dosökningen utifrån effekt och biverkningar. När man nått till 100 mg Klozapin kan pågående antipsykotiskt läkemedel börja minskas. Korstitrera ner i tre steg. Sätt ut när måldos Klozapin är uppnådd.

När dosen överstiger 200-300 mg kan vara lämpligt på grund av biverkningar att lägga 1/4 eller 1/3 av dygnsdosen på morgonen.

## 6 Interaktioner

Det finns en stor rad läkemedel som påverkar serumkoncentrationen av Klozapin eller kan påverka risken för olika biverkningar. **OBS! Kontrollera FASS och Janusinfo för att kartlägga interaktioner inför insättning av Klozapin samt inför insättning av nya mediciner.**

Av vikt att försöka undvika vid behovs medicinering av läkemedelspreparat som kan påverka, om behov av behandling bättre med stående dosering och koncentrationsbestämning av S-Klozapin.

Förutom läkemedel finns det en rad andra saker som kan påverka serumkoncentrationen av Klozapin. Rökning sänker koncentrationen medan kvinnligt kön, koffeinkonsumtion och övervikt höjer koncentrationen. Därav av vikt att be patienten berätta om förändring i koffeinkonsumtion och rökning då det kan kraftigt påverka serumkoncentrationen.

**OBS!** Även inflammation ökar serumkoncentrationen av Klozapin (på grund av enzympåverkan), om patienten får en allvarlig infektion rekommenderas halvering av Klozapindos. Återgå till vanlig dos när 3 dagar med feberfrihet.

## 7 Utvärdering av effekt

Effekten av Klozapin kommer smygande och man kan förvänta sig förbättrad effekt upp till 6-8 månader från att måldos är nådd, man får alltså en kumulativ effekt på samma dos efter lång tid och detta skiljer Klozapin mot andra antipsykotika. Utvärdering av effekt vid måldos efter cirka två månaders behandling exempelvis via en förkortad PANSS (vanföreställningar, tankestörning, hallucinationer, trubbiga affekter, social tillbakadragenhet och spontanitet/förmåga att konversera) eller maniskala eller annan tydligt beskriven mätning av målsymptom.

Det verkar som att Klozapin har bäst effekt vid första insättningen. Om patienten slutar och återinsättes verkar det som att Klozapin har sämre och sämre effekt för varje återinsättning. Det är därför av största vikt att hjälpa patienten behålla compliance till behandlingen för att säkerställa största effekt.

## 8 Koncentrationsbestämning

Sikta kring 1100-1800 nmol/L i dalkoncentration. Om koncentration är under 950 nmol/L och effekten bedöms fullgod behöver man inte höja dosen. Koncentrationer över 2300 nmol/L är kopplat till kraftigt ökad kramprisk.

Kontrollera serumkoncentration efter uppnådd måldos eller 4 veckor, 6 månader, och sen varje år. Alternativt om behov av kontroll av compliance, börjar/slutar röka, ändrade koffeinvanor eller om interaktion med annat läkemedel.

## 9 Monitoreringsschema

För att upptäcka risk till allvarliga biverkningar tidigt och kunna agera används ett utförligt monitoreringsschema. Nedan är det som behöver göras om det inte är något som är avvikande.

Provtagning		
LPK + B-celler, TPK, Hb	Varje vecka, vecka 1-18	Varje månad, vecka 19- för alltid
CRP, Troponin, CK	Varje vecka, vecka 1-8	
S-Clozapine	Efter 4 veckor/uppnått måldos, 6 mån, varje år	
Undersök		
Puls, blodtryck	Varje vecka under dosökning	
Vikt	Varje månad	
EKG	Efter 4 veckor/uppnått måldos	
Efterfråga		
Förstoppning	Varje vecka under dosökning, därefter varje besök	
Kondition	Varje vecka under dosökning	

## 10 Biverkningar och hantering av dem

De första 4 veckorna kan en godartad lindrig inflammatorisk respons inträffa, till exempel lågradig feber, lätt eosinofili, lätt CRP-stegring. Det är dock mycket viktigt att differentiera detta mot allvarigare tillstånd, i första hand myokardit (som i vuxenmaterial har en betydande dödlighet).

Mycket fokus kring biverkningar har tidigare varit kring påverkan på neutrofila men det har visat sig att det snarare är hjärtpåverkan och svår förstoppning som har blivit direkt livshotande.

### Vanliga biverkningar

#### **Clozapine Induced Gastrointestinal Hypomotility (CIGH)**

**OBS!** Kan bli mycket allvarligt med ileus, toxisk megacolon med mera. Större risk för äldre. Yngre får mer problem med kronisk förstoppning. Fråga om förstoppning vid varje besök. Kan finnas poäng att börja med medel mot förstoppning redan direkt vid insättning av Klozapin. Behandla förstoppning aggressivt för att bryta så fort som möjligt.

Observera att samtidig användning av antikolinerga preparat kan öka risken för gastrointestinal hypomobilitet och bör undvikas om möjligt (men ju kan behövas vid behandling av ökad salivation till exempel). För mer detaljerad information om CIGH se *Handley 2022*.

#### **Ökad salivation**

Ökad salivation, kan bli socialt handikappande och störande med dreglande dagtid och blöt kudde nattetid. Kan behandlas med en droppe Atropin ögondroppar under tungan till natten. Alternativt Skopolamin.

#### **Metabolt syndrom**

Mycket vanligt med viktökning och metabola biverkningar inklusive lipidstörning och utveckling av diabetes mellitus typ 2. Var noggrann med kostråd och rekommendationer att undvika läsk och söta dryck. Många behöver handlas med Metformin (börja med 500 mg x1). Topiramid eller GLP-1 agonist kan också vara aktuellt. Diskutera med barnläkare vid behov.

#### **Nattlig urininkontinens**

Enures kan vara besvärligt. I första hand rekommenderas vätskearens kvällstid, om ej effekt kan Minirin prövas. Eventuellt minska dos något.

#### **Ortostatism**

Vid problem med ortostatiskt blodtrycksfall rekommenderas rikligt vätskeintag samt långsam dositering.

#### **Takykardi**

Observera att takykardi kan vara ett tecken på myokardit och kardiomyopati men förekommer även som en del i den benigna inflammatoriska responsen som kan förekomma tidigt i behandlingen. Säkerställ att CRP, CK och Troponin är kontrollerat och normalt. Om besvärligt för patienten kan Propranolol 10 mg x3 prövas.

#### **Illamående**

Illamående kan bli plågsamt för patienten. Går att behandlas med Primperan om det inte ger med sig.

#### **Sedation**

Sedation eller mycket god sömn. Kan vara mycket störande för patienter och skäl till att patienter vill sluta. Lagg hela dosen på kvällen möjligt. Sedering kan hålla i sig i 2-4 månader.

#### **Feber**

Differentialdiagnoser: Malignt neuroleptikasyndrom, myokardit, infektion, agranulocytos, tempökning av Klozapin (tillfällig och vanligast första 3 veckorna, försvinner inom några dagar). Leta tecken till någon av de farliga differentialdiagnoserna.



# 10 Biverkningar och hantering av dem, forts

## Ovanliga/allvarliga biverkningar

### Påverkan på blodbild

Svår neutropeni/agranulocytos (neutrofila  $<0,5$ , ökad risk för infektioner) ses hos 1% av de som behandlas med Klozapin, vanligast under första månaden av behandling. Orsaken till neutropeni är inte tydligt förstådd och verkar inte vara dosberoende. Neutrofila  $<1,0$  innebär en ökad risk för infektioner. Olika internationella riktlinjer anger olika gränser för utsättning av Klozapin utifrån neutrofilnivåer (utsättning mellan 0,5-1,5). Vi har valt att utgå från de mer frikostiga internationella riktlinjerna med lägre gränser. Ett initialt provsvar med neutrofila  $<1,5$  ska kontrolleras om inom 24 timmar.

Neutrofila	Behandling	Blodprover
$\geq 1,5$ (normal)	Fortsätt som vanligt	Fortsätt som vanligt
1,0-1,49 (mild neutropeni)	Fortsätt behandling, Överväg lågdos Litium för öka LPK	Tre ggr/vecka tills neutrofila $\geq 1,5$ . När $\geq 1,5$ återgå till vanliga monitoreringsintervall
0,5-0,99 (medelsvår neutropeni)	Kontakta hematolog Pausa Klozapin Återuppta behandling när neutrofila $\geq 1,0$ . Överväg lågdos Litium för öka LPK	Dagligen tills $\geq 1,0$ Sen tre ggr/vecka tills neutrofila $\geq 1,5$ . Därefter kontrollera prover varje vecka i 4 veckor, återgå därefter till vanliga monitoreringsintervall
$<0,5$ (svår neutropeni)	Kontakta hematolog Klozapin utsättes Återinsätt inte om inte vinster tydligt överväger risker	Dagligen tills $\geq 1,0$ Sen tre ggr/vecka tills neutrofila $\geq 1,5$ . Om återinsättning, gör som vid nyinsättning när $\geq 1,5$

Hos vissa patienter förekommer en väldigt uttalad dygnsvariation i antal cirkulerande neutrofiler. Därför är det bra att kontrollera om prov på eftermiddagen om prov taget på morgonen visar neutropeni.

Utöver detta förekommer Benign Etnisk Neutropeni (BEN) hos vissa med bland annat afrikanskt eller östasiatiskt ursprung som har neutrofila på 1,0 helt normalt och utan någon ökad infektionskänslighet. BEN ska ha verifierats i åtminstone två prover innan behandlingsstart och diskuterats hematolog. Man kan även överväga lågdos Litium vid neutrofila  $>1,0$ . Kontakta hematolog men fortsätt Klozapin vid neutrofila 0,5-0,99, Om  $<0,5$  utsättes Klozapin. För mer detaljerad information se Correll 2022.

**Sätt att höja neutrofila:** insättning av litium, ger viss leukocytos (kan användas om till exempel lågt LPK omöjliggör behandlingsstart). Prova även att springa i trappor innan provtagning, att ta prov efter att patienten ätit mat eller enligt ovan på eftermiddagen.

Om en neutropeni upptäcks är det även viktigt att leta efter andra orsaker till det, kontrollera vit-B12, Folat, undersök andra mediciner (exempelvis NSAID).

Det finns en del data som talar för att återinsättning efter neutropeni kan fungera (mer framgångsrikt om ej varit så uttalad neutropeni), dock behöver titreringen ske långsamt och med extra övervakning. Diskutera med hematolog. *Se Correll 2022 för mer information.*

**Eosinofili:** Vanligt med viss ökning initialt som del i godartad inflammatorisk reaktion. Om  $>3,0$  överväg avbryta och värdera om organaffektion exempelvis hjärta, lungor. Diskutera med barnhematolog.

## 10 Biverkningar och hantering av dem, forts

### Epileptiska kramper

Klozapin sänker kramptröskel varför anamnes kring epileptiska kramper behöver penetreras innan insättning. Ca 6% biverkning med kramper, oklar mekanism, sannolikt på grund av inhibering av D4-receptorn. Vanligast toniskt-kloniska generella anfall, men alla sorter är möjliga. Högre dos - högre plasma nivåer leder till högre risk. 0,6-2% kramper <300 mg, 1,8-4% 300-599 mg, 5-14% 600-900 mg.

Om epileptiska kramper förekommer, diskutera med barnneurolog. EEG behöver kontrolleras, om fortsatta kramper kan Klozapin-dos behöva minskas och/eller tillägg av antiepileptika. Om Klozapin ges i en-dos, gå över till två-dos förfarande.

### Hjärtpåverkan

**Myokardit:** Klozapin kan ha en direkt mytoxisk effekt samt typ IgE-medierad akut hypersensitivitets reaktion vilket orsakar myokardit. Myokardit kommer tidigt i förloppet, oftast inom 4 veckor, kontroller rekommenderas i 8 veckor. Verkar vara vanligare hos barn och unga jämfört med vuxna. Ökad risk vid snabb dosökning, samtidigt behandling med Valproat. Med hjälp av monitoreringsschemat kan hjärtpåverkan upptäckas tidigt vilket gör att om man slutar med Klozapin då kan återfå hjärtfunktionen.

**Symptombild:** akut inflammation/systemisk sjukdom (som influensa), feber, dyspné, takykardi, bröstsmärta. CRP stiger, sinustakykardi, troponinläpp. Symptomatisk klozapin-orsakad myokardit fångas in av CRP >100 och/eller Troponin 2x över normala referensvärdet.

Provsvar	Åtgärd
Om CRP <1, normalt Troponin:	Fortsätt som vanligt
Om CRP 10-100, normalt Troponin	Fortsätt med Klozapin men pausa upptrappning, följ CRP och Troponin. Återuppta försiktig upptrappning när CRP <10 igen
Om CRP >100-150, normalt Troponin	Forsätt med Klozapin men minska dos. Följs CRP och Troponin dagligen. Kontrollera EKG Diskutera med barnkardiolog, ställningstagande ultraljud hjärta.
Om CRP >150 eller förhöjt Troponin	Sätt ut Klozapin. Akut kontakt med barnkardiolog. Följ Troponin, EKG, hjärteko.

Det är möjligt att återinsätta Klozapin efter en Klozapin-orsakad myokardit men detta ska bedömas från fall till fall (utifrån nytta-risk) och görs i så fall mycket försiktigt i samråd med barnkardiolog. Ska göras tidigast 6 månader efter myokarditen.

**Kardiomyopati:** Kommer senare i förlopp hos 1-3% av patienter. Tappar kondition, dyspné, ödem, och takykardi. Kan fångas med NT-proBNP. Ta akut kontakt med barnkardiolog, bedömning behöver göras om kardiomyopatin beror på Klozapin. Om beror på Klozapin ska det sättas ut. Det verkar finnas mycket lite erfarenhet att återinsätta Klozapin efter en kardiomyopati varför detta inte rekommenderas.

### Pneumoni

Klozapin leder till ökad risk för pneumoni på grund av samverkande biverkningar som ökad salivation, förstoppning och sedation. Inflammationen som pneumonin orsakar ökar Klozapinkoncentrationen (och kan ytterligare ökas om patienten slutar röka under pneumonin). Viktigt att komma ihåg att reducera dos under pågående infektion!

## 11 Återtitrering efter utsättning

Om patienten missar att ta sin Klozapin beror åtgärd på hur långt uppehållet är. Om Klozapin inte återtitreras på rätt sätt finns det risk för epileptiska kramper, hypotension och koma. Hur ofta monitoreringen behöver göras beror på tidigare frekvens av monitorering och hur långt uppehållet är.

Om <30 dagar sedan senaste dos, återgå till tidigare monitorering.

Om ≥30 dagar, börja monitorering som vid nyinsättning.

Tid sen senaste dos	Åtgärd
<48 h	Starta på tidigare dos, behövs ingen återtitrering
48-72 h	Börja återtitrering så snart som möjligt. Dag 1 – halva tidigare dosen delat 12 h emellan. Dag 2 – 75% av tidigare dagliga dosen Dag 3 – om dosering dag 1 & 2 tolererats ges hela tidigare dosen som vanligt
72 h – 1 vecka	Börja återtitrering med 12,5 mg eller 25 mg. Prova en andra dos 12 h efter om den första tolererats. Öka till normal dos över minst 3 dagar utifrån hur Klozapin tolereras.
Mer än 1 vecka	Återtitrera som vid nyinsättning. Sikta på att nå tidigare dos inom 2-4 veckor. Öka utifrån hur Klozapin tolereras.

## 12 Utsättning

Kom ihåg att monitoreringen av blodprover måste fortgå efter utsättning i 4 veckor. Intensiteten görs utifrån var i monitoreringsschemat man befanns sig när utsättningen gjordes, alltså varje vecka eller varje månad.

### Akut

Om Klozapin har utsatts akut (på grund av biverkningar eller autoseponering) finns det en stor risk för kraftigt försämrat psykiatriskt mående med kolinerg reboundeffekt med delirium och konfusion eller akut psykos. Utvecklas oftast inom någon vecka efter utsättningen och kan pågå i upptill någon månad. Kräver tät uppföljning, om patienten vårdas i öppenvård är det klokt med låg tröskel för inläggning i heldygnsvård för stabilisering.

Om orsaken är autoseponering kan Klozapin återinsättas enligt ovan återtitreringsschema. Om Klozapin inte kan återinsättas verkar det som att antikolinerga läkemedel kan vara hjälpsamt för att lindra och förkorta symptomen. Det kan då vara klokt att byta till ett antipsykotiskt preparat med liknande receptorprofil så som Olanzapin.

### Planerad

Minska mkt långsamt och sikta om möjligt på utsättning över ett antal månader. Tar reda på varför patienten vill sluta och försök hantera biverkningarna om det är anledningen till att sluta.



---

# BUP Stockholm 2024

