

טעון שיפור: הטיפול בקלזפיין בקרב חולי סכיזופרניה בישראל

תקציר:

הקדמה: כשליש מחולי הסכיזופרניה אינה מגיבים בצורה מספקת לטיפול בתרופות נוגדות פסיכזה. התרופה היחידה היעילה לאוכלוסייה זו היא קלזפיין, אך דיווחים רבים בעולם מעידים על תת-טיפול בתרופה ועיכוב ניכר בהתחלת הטיפול בה. **מטרת המחקר:** להעריך את שיעור הטיפול ואופן הטיפול בקלזפיין, לראשונה בישראל, באוכלוסיית החולים בסכיזופרניה.

שיטות המחקר: נערך מחקר עוקבה רטרוספקטיבי ברשומות הרפואיות הממוחשבות של שירותי בריאות כללית. מבין חולי הסכיזופרניה, עד גיל 75 שנים, אותרו המטופלים שלהם נופק מרשם אחד או יותר לקלזפיין בין השנים 2012-2014.

תוצאות: נמצאו 27,929 חולי סכיזופרניה באוכלוסיית המבוססים, מתוכם ל-1,817 נופק מרשם לקלזפיין במהלך תקופת המחקר. נתון זה מהווה שיעור של 6.5% מאוכלוסיית החולים ושיעור שימוש של 78/100,000 מהאוכלוסייה הכללית. בנוסף, ל-60% מהמטופלים נרשמה תרופה נוגדת פסיכזה נוספת או טיפול בלייתום (מישלב תרופתי). רישום נוסף היה כרוך ביחס סיכון לתמותה של 2.1 ביחס למי שטופל בקלזפיין בלבד.

מסקנות: בדומה לדיווחים בעולם, גם בישראל קיים תת-טיפול בקלזפיין לעומת הצורך הצפוי. מעבר לכך, נראה כי אופן הטיפול גם הוא אינו מיטבי, עובדה קריטית היות שעל פי נתוני מחקר זה קיימת עלייה משמעותית בתמותת מטופלים תחת טיפול לא-מיטבי בקלזפיין. ניתן לטייב את איכות הטיפול באמצעות שימוש בניטור טיפולי של רמת התכשיר בדם ושינוי המינון בהתאם.

אמיר קריבוי^{4,3,2,1}
משה חשן⁵
צבי פישל^{2,1}
מיכל טלר^{3,2}
אביב שגב^{6,2}
אברהם וייצמן^{3,2,1}

¹המרכז לבריאות הנפש גהה, פתח תקווה
²הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב
³המעבדה לפסיכיאטריה ביולוגית, מכון פלסנשטיין למחקר רפואי, פתח תקווה
⁴Psychosis Studies Department, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, UK
⁵מכון כללית למחקר, משרד רופא ראשי, שירותי בריאות כללית
⁶המרכז לבריאות הנפש שלוותה, הוד השרון

מילות מפתח: סכיזופרניה; קלזפיין; טיפול רב תרופתי.
KEY WORDS: Clozapine; Schizophrenia; Polytherapy

פסיכזה [3]. לנתונים אלה חשיבות מרובה, כיוון שעמידות לטיפול נוגד פסיכזה נקשרת במהלך גרוע יותר, בתוצאים ארוכי טווח מגבילים יותר, בתחלואה גופנית מוגברת, בשיעור תמותה גבוה ובעלות גבוהה של צריכת שירותי בריאות. מנגנון הפעולה של התרופות נוגדות הפסיכזה (מהדור הראשון והשני) קשור בחסימת הקולטנים לדופמין מסוג D2 בסטריאטום של המוח, במסלול המזולימבי. במחקרים בתחום הדימות של המוח הודגם בעבר, כי נדרשת חסימה של 60%-80% מהקולטנים הבת-רסינפטיים להשגת אפקט נוגד פסיכזה משמעותי [4]. במטה אנליזה של מחקרי דימות ב-DOPA מסומן וב-PET, נמצא כי מוקד הבעיה הוא ייצור עודף של דופמין בתא העצב הטרום-סינפטי, ולא ברמת הקולטן הבת-רסינפטי [5]. בחולים שהגיבו לטיפול בתרופה נוגדת פסיכזה, נמצאה רמת ייצור גבוהה של דופמין לעומת חולים שלא הגיבו לטיפול וכן בהשוואה לאוכלוסייה בריאה [6]. יתרה מכך, במחקר נוסף, נמצא במיפוי MRS כי לחולים שאינם מגיבים לטיפול יש יותר גלוטמט באזור ה-anterior cingulate מחולים שאינם מגיבים לטיפול ומאוכלוסייה בריאה [7]. לפיכך, עמידות לטיפול בחוסמי קולטנים לדופמין בסע"ל אינה צריכה להפתיע, מכיוון שמנגנון המחלה שונה ואינו נקשר ברמות גבוהות של דופמין. אם כך, ניתן לסווג את חולי הסכיזופרניה לתת סוג היפרדופמינרגי ולתת סוג שאינו תלוי

הקדמה

סכיזופרניה מופיעה בשכיחות של כ-1% באוכלוסייה הכללית לאורך החיים, והיא המחלה הפסיכיאטרית הקשה ביותר, המובילה למגבלה בתפקוד ולירידה חמורה באיכות החיים של הלוקים בה. המחלה מאופיינת במהלך כרוני, לרוב פרוגרסיבי, עם תסמינים "חיוביים" (הזיות ומחשבות שווא), "שליליים" (ירידה בממדי עניין שונים) ופגיעה בתפקודים קוגניטיביים. מבין הטיפולים התרופתיים לסכיזופרניה בולט התכשיר קלזפיין, אשר פותח כבר בשנות ה-70 של המאה העשרים כתרופה נוגדת הפסיכזה הא-טיפית הראשונה. ככלל, תרופות נוגדות פסיכזה אינן יעילות בצורה מספקת להפחתת התסמינים בשליש לערך מהחולים בסכיזופרניה [1]. אוכלוסייה זו מוגדרת כיום כלוקה ב"סכיזופרניה עמידה לטיפול" (Treatment-Resistant Schizophrenia - TRS) (סע"ל). מחקרים עדכניים העלו, כי עמידות לטיפול נוגד פסיכזה מופיעה ברוב החולים (כ-70%) כבר בשלבים הראשונים של התפרצות המחלה, החל מהאירוע הפסיכוטי הראשון [2]. מעבר לכך, יש עדויות לכך שסע"ל היא קבוצה נפרדת מבחינה ביולוגית, ואינה דומה לסכיזופרניה המגיבה לטיפול נוגד

¹סע"ל - סכיזופרניה עמידה לטיפול

המוסדית במרכז הרפואי "מאיר" וועדת מחקרים בקהילה של שירותי בריאות כללית.

עיבוד סטטיסטי

שכיחות הטיפול בקלזופין בקרב האוכלוסייה נבדקה באחוזים, אך גם בשיעור טיפול ל-100,000 אנשים. בוצעו ניתוחים תיאוריים על אוכלוסיית המבוטחים שנרשם להם קלזופין. בנוסף בוצעה השוואה בין מטופלי קלזופין עם ובלי מישלב של תרופות נוגדות פסיכזה וליתיום באמצעות השוואה של חד משתנים. לאחר מכן בוצע מבחן שרידות Cox hazard ratio, רב משתנים, לבחינת התרומה של מישלב תרופתי לסיכון לתמותה במהלך תקופת המעקב.

תוצאות

שכיחות הטיפול בקלזופין:

האוכלוסייה המתאימה מתוך מבוטחי הכללית (עד גיל 75 שנים ורצף זכאות במהלך תקופת המעקב במשך שלוש שנים: 1.1.2012 עד 31.12.2014) כללה 2,323,505 מבוטחים (כולל ילדים), מתוכם 27,926 היו עם אבחנה של סכיזופרניה על פי ICD10 (שכיחות של 1.5% או 1,202/100,000 מבוטחים). מתוך המאובחנים בסכיזופרניה, ל-1,817 חולים נופק קלזופין לפחות פעם אחת במהלך תקופת המעקב. שכיחות הטיפול בקלזופין היא 6.5% מכלל חולי הסכיזופרניה ומתוך האוכלוסייה הכללית השכיחות היא של 78.2/100,000 אנשים. שיעור של כ-60% מכלל המטופלים בקלזופין התמידו בטיפול במהלך כל תקופת המעקב.

מאפייני המטופלים בקלזופין:

מאפיינים דמוגרפיים וקליניים של המטופלים בקלזופין מופיעים בטבלה 1. כשני שלישים מהמטופלים הם זכרים, לאורך כל טווחי הגיל, ורובם בין הגילים 30-60 שנים, אם כי יש גם מטופלים בגילאי העשרה ומעל גיל 70 שנים.

מישלב קלזופין עם תרופות אחרות:

מכלל המטופלים בקלזופין, ל-1,095 (60%) נרשמה בנוסף לקלזופין תרופה נוגדת פסיכזה או ליתיום במקביל. פילוח

טבלה 1: מאפיינים דמוגרפיים וקליניים של מטופלים בקלזופין	
גודל המדגם	1817
זכר/נקבה	668 (36%) / 1157 (64%)
גיל ממוצע (שנים)	43.7 ± 13
טווח גילאים (שנים)	12-75
קבוצות גיל	20 ומטה
	21-44
	45-65 ומעלה
מצב סוציאקונומי	גבוה
	בינוני
	נמוך
טיפול יחידי בקלזופין	721 (39.7%)
תמותה	112 (6.2%)

דופמין – אשר מבחינה קלינית מיוצגים כסע"ל [8].

קלזופין הוא הטיפול התרופתי היחיד עד כה שהוכחה יעילותו בהפחתת תסמינים בסע"ל. במחקר פורץ הדרך משנת 1988 הראו Kane וחב' [9], כי קלזופין יעיל יותר מכלורפרומזין בטיפול בסע"ל. בהמשך נוספו מחקרים רבים שהודגמה בהם יעילות קלינית של קלזופין לעומת שאר התרופות נוגדות הפסיכזה [10]. יתרה מכך, במטח-אנליזה שפורסמה לאחרונה הודגם כי התרופה יעילה לטיפול בתסמינים החיוביים והשליליים לטווח הארוך והקצר [11]. אולם על אף הממצאים המרשימים, לא כל החולים בסע"ל מגיבים היטב לקלזופין. למעשה, כמחצית מהחולים אינם מגיבים במידה קלינית מספקת ונותרים עם תסמינים שיוריים משמעותיים על אף הטיפול בקלזופין. מטופלים אלה לרוב הופכים לחולים כרוניים, עם מגבלה קשה בתפקוד היומיומי והחמרה במהלך המחלה המלווה באיכות חיים ירודה. בהיעדר תגובה מספקת לקלזופין אין כיום חלופה מוסכמת, ולכן לפלח אוכלוסייה זה של חולים אין כיום טיפול תרופתי מספק [12].

על אף יעילותה המוכחת של התרופה קלזופין וייחודיותה, קיים תת טיפול בתרופה זו באוכלוסיית חולי הסע"ל [13]. במחקרים הודגם, כי קיים עיכוב של כארבע שנים בהתחלת הטיפול, וכי יש ניסיונות טיפוליים קודמים, לעיתים עד עשר תרופות נוגדות פסיכזה, טרם אבחנה של סע"ל ומתן טיפול הולם בקלזופין [14]. הסיבות לכך מגוונות וכוללות חשש של מטופלים מהשפעות לוואי, קושי להתמודד עם המערך הלוגיסטי הבטיחותי הנדרש בטיפול וסטיגמות הנובעות מטיפול בתרופה [15].

מטרת המחקר

במחקר הנוכחי, ביקשנו לבחון לראשונה בישראל את שיעור הטיפול בקלזופין בקרב מבוטחי שירותי בריאות כללית המאובחנים כחולים בסכיזופרניה (מייצג את כלל חולי הסכיזופרניה באוכלוסייה הישראלית), וכן לאפיין את המטופלים הללו מבחינה דמוגרפית וקלינית.

שיטות מחקר

המחקר בוצע במערך עוקבה רטרוספקטיבי, ארוך טווח. **אוכלוסייה:** בוצע חיפוש במאגר הנתונים האלקטרוני של "שירותי בריאות כללית" הכולל כ-7 מיליון רשומות היסטוריות. אותרו כל המבוטחים שאובחנו כ-"Schizophrenia ICD code F.20", בתאריך 1.1.2012 (prevalent cases) עד גיל 75 שנים עם רצף זכאות בקופה (למעט מוות) במהלך תקופת המעקב. מתוכם נשלפו המטופלים להם נרשם לפחות מרשם אחד לקלזופין, עם תחילת תקופת המעקב (1.1.2012). בוצע מעקב של שלוש שנים (2012-2014) ונאספו המשתנים הבאים:

- 1. דמוגרפיים:** מין, גיל, מצב חברתי-כלכלי (מסווג לשלוש קטגוריות – נמוך, בינוני וגבוה על פי חלוקה מיקום גיאוגרפי ופילוח אקולוגי של מרפאת האם), תמותה (כן/לא), גיל תמותה.
- 2. טיפול בקלזופין במהלך המעקב:** המחקר ברשומות רפואיות רטרוספקטיבי על מאגר התיקים האלקטרוניים של שירותי בריאות כללית אושר על ידי וועדת הלסינקי

טבלה 2:

מעבדות לביצוע בדיקת דם לרמת קלוצפין בפלסמה בישראל

מקום	שיטה	עלות	קוד משרד הבריאות
המעבדה לטוקסיקולוגיה, פרמקולוגיה ופרימקולוגיה בקריה הרפואית רמב"ם, חיפה	מבחנת EDTA (פקק סגול) - 10 מ"ל	398 ש"ח	80299
המעבדה לביוכימיה, מרכז רפואי "כרמל", חיפה	מבחנת ג'ל שקוף (פקק אדום) - 6 מ"ל	133 ש"ח	54900

נמצא בטווח של השיעור בטיפול בקלוצפין בעולם, וייתכן שהוא מלמד כי גם במדינות אחרות יש תת טיפול בקלוצפין, למעט בפינלנד (שכיחות 173.2/100,000).

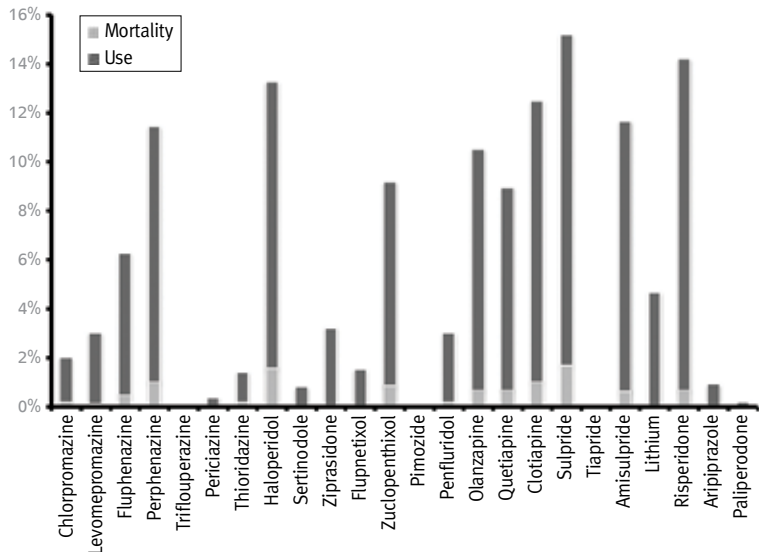
ממצא עיקרי נוסף במחקר הוא כי לרוב המטופלים בקלוצפין (60%) נרשמה בנוסף תרופה נוגדת פסיכוחה אחרת או ליתוים כמישלב תרופתי עם קלוצפין. המשמעות של רישום כזה היא לרוב שהטיפול בקלוצפין כטיפול חד תרופתי (מונותרפיה) אינו מוביל לשיפור קליני מספק, ולכן הצוות המטפל מוסיף תרופה פסיכותרופית נוספת. עשייה קלינית זו אינה נתמכת בראיות, ובמספר סקירות ומטה-אנליזות, כולל של מאגר Cochrane, לא נמצא כי תוספת תרופה מסוימת סייעה באופן משכנע [18,17].

יתרה מכך, על פי תוצאות המחקר הנוכחי נראה כי תוספת הטיפול נקשרת בתמותה מוגברת (יחס סיכון של 2.1) לעומת טיפול יחידי בקלוצפין. ניתן לשער כי התמותה המוגברת יכולה לנבוע מכך שתוספת תרופתית יכולה להגביר השפעות לוואי ואינטראקציות תרופתיות, וכן עוצמת התסמינים בחולים אלה גבוהה יותר ככל הנראה, ולכן יש גם תרומה לתמותה מוגברת עקב מועדות לתאונות, פציעות, אובדנות ומחלות גופניות.

ההשלכות של תגובה קלינית לא מספקת לטיפול בקלוצפין הן כפולות: מחד גיסא, היעדר טיפול מבוסס ראיות חליפי למטופלים עמידים לקלוצפין ומנגד מישלב תרופתי עם תרופה אחת נוסף לפחות שנקשרה בשיעור תמותה מוגבר. לנוכח עובדה זו, נודעת חשיבות מכרעת לטיוב הטיפול התרופתי תוך הפעלת שיקולים פרמקוקינטיים ופרמקודינמיים כדי לוודא שאכן המינון מספק לרמה טיפולית של קלוצפין בדם (מעל 350 נ"ג/מ"ל). במדינות רבות בעולם מקובל ניטור מעבדתי שוטף של רמת התכשיר בדם וזאת עקב שונות גדולה מאוד בזמינות הביולוגית של התרופה במתן פומי [19]. גורמים שיכולים להשפיע על השונות ברמה בדם כוללים: מין, גיל, משקל, גנטיקה של אנזימים בכבד, עישון, תזונה, תרופות אחרות ועוד. לדוגמה, בגבר מעשן דרוש בממוצע מינון יומי של 525 מ"ג להגיע לרמה בדם של 350 נ"ג/מ"ל, ולאישה לא מעשנת דרוש מינון יומי של 265 מ"ג להגיע לאותה רמה [20]. לכן, לא ניתן לבא את הקשר בין המינון לרמה בדם בחולה מסוים, ויש הכרח לוודא כי המינון מספק באמצעות בדיקת דם שגרתית (כפי שנעשה בטיפול בליתיום או נוגדי פרכוסים). עד לאחרונה, לא ניתן היה לבצע בדיקות אלה בישראל, למרות שבעולם הן זמינות מזה שנים רבות. יחד עם זאת, בשנתיים האחרונות קמו בישראל שתי מעבדות שמבצעות את הבדיקה באופן שגרתית (טבלה 2). עם זאת, השימוש במעבדות אלו דל

תרשים 1:

התפלגות שיעור הטיפול בתרופות נוגדות הפסיכוחה השונות בקרב אוכלוסיית חולי הסכיזופרניה המטופלים בקלוצפין (N=1817) וכן שיעור התמותה (N=112) מבין הנוטלים כל תרופה (החלק היחסי בתוך שיעור הנוטלים)



שכיחות רישום התרופות השונות מובא בתרשים 1. בנייתוח רב משתנים במודל הישרדות על שם Cox בקרב אוכלוסייה זו, נמצא כי לחולים שקיבלו מישלב תרופתי עם קלוצפין היה יחס סיכון (HR=Hazard Ratio) (רווח בר סמך 95%: 1.36 – 3.17) לתמותה לעומת מטופלי קלוצפין ללא מישלב תרופתי, וזאת לאחר התאמה לגיל, מין ומצב חברתי-כלכלי. מתוך 112 שנפטרו במהלך תקופת המעקב, כ-28% קיבלו תוסף טיפולי ב-sulpride, כ-17% ב-perphenazine וכ-14.3% ב-zucloperthixole. מתוך התרופות השונות ששימשו כתוסף, שיעור התמותה הגבוה ביותר נקשר בטיפול בהלופרידול (12% תמותה) וב-sulpride (11.2% תמותה).

דיון

הממצא העיקרי במחקר זה הוא כי שכיחות הטיפול בקלוצפין בקרב חולי סכיזופרניה בקהילה היא 6.5% מכלל חולי הסכיזופרניה. בהינתן כי שליש מהחולים לוקים בסע"ל ולהם יש הוריה לקלוצפין, היינו מצפים לשכיחות של כ-30%. יחד עם זאת, יש להניח כי פלח מסוים לא יכול לקבל קלוצפין עקב מצבים גופניים מגבילים (כגון הפרעות בלשד העצם או בתנועתיות המעייים) או שאינו מגיב כלל לקלוצפין והתרופה הופסקה כתוצאה מכך עוד לפני תקופת המחקר. אך גם בהנחה שרק למחצית מהחולים בסע"ל תהיה תגובה טיפולית מספקת לקלוצפין (15% מכלל החולים) הרי שהשיעור המדווח כאן עדיין נמוך בכמעט פי שניים מהמינימום הרצוי, ומייצג תת-טיפול בתרופה ייחודית זו. מעבר לכך, קיימת שונות גדולה בשכיחות של טיפול בקלוצפין במדינות שונות בעולם [16]: 14/100,000 אנשים בארצות הברית, 73.2/100,000 בגרמניה, 35.3/100,000 בצרפת ו-173.2/100,000 בפינלנד. במחקר הנוכחי נמצאה שכיחות של 78/100,000 בקרב חולים ישראליים. שיעור זה

מתבצע בישראל טיפול לא מוכח במישלב תרופתי, הכולל תרופות נוספות, ללא אמצעי הניטור המקובלים בעולם (בדומה מדינות אחרות בעולם). נראה כי יש לקדם את המודעות לטיפול בקלזופין לחולי סע"ל בקרב רופאים, כמו גם לספק מידע על השימוש הנכון בו מבחינת ניטור, שילובים תרופתיים והתמודדות עם תופעות לוואי, במטרה להגביר את הטיפול הנכון בקלזופין לאוכלוסייה זו, הלוכה במחלת הנפש הקשה והמגבילה ביותר. ●

מחבר מכותב: אמיר קריבוי

המרכז לבריאות הנפש גהה, רח' הלטינקי 1, פתח תקווה, 49100
טלפון: 03-9358220
דוא"ל: akrivoy@clalit.org.il

מאוד וההחלטות הטיפוליות בקלזופין כיום מתקבלות בתנאי אי ודאות, כך שיייתכן שבמקרים רבים בהם מתקבלת החלטה להפסיק את הטיפול בקלזופין או לתת מישלב תרופתי, הרקע להיעדר התגובה המספקת הוא היעדר מינון מספק של קלזופין.

לסיכום

כשליש מחולי הסכיזופרניה (עשרות אלפי אנשים בישראל) נזקקים לטיפול בתרופה נוגדת הפסיכוזת קלזופין, מאחר שהיא היחידה שהוכחה יעילותה בטיפול בסע"ל, ואין כיום תחליף לטיפול בתרופה זו. רוב המטופלים הלוקים בסע"ל בישראל אינם מקבלים את הטיפול היחיד המוכח למצב זה. נראה שגם במקרים שבהם נעשה שימוש בתכשיר ייחודי זה,

ביבליוגרפיה

1. Kane JM, Treatment-resistant schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 1996;57 Suppl 9:35-40.
2. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M & al, Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med*. 2016 Nov;46(15):3231-40.
3. Farooq S, Agid O, Fousias G & al, Using Treatment Response to Subtype Schizophrenia: Proposal for a New Paradigm in Classification. *Schizophr Bull*. 2013 Nov 1;39(6):1169-72.
4. Kapur S, Relationship Between Dopamine D2 Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr 1;157(4):514-20.
5. McCutcheon R, Beck K, Jauhar S & Howes OD, Defining the Locus of Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: A Meta-analysis and Test of the Mesolimbic Hypothesis. *Schizophr Bull*. 2017 Dec 28;
6. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK & al, Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012 Nov;169(11):1203-10.
7. Mouchlianitis E, Bloomfield MAP, Law V & al, Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Show Elevated Anterior Cingulate Cortex Glutamate Compared to Treatment-Responsive. *Schizophr Bull*. 2016 May;42(3):744-52.
8. Howes OD & Kapur S, A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2014 Jul;205(1):1-3.
9. Kane J, Honigfeld G, Singer J & Meltzer H, Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Sep;45(9):789-96.
10. Lieberman JA & Stroup TS, The NIMH-CATIE Schizophrenia Study: what did we learn? *Am J Psychiatry*. 2011 Aug;168(8):770-5.
11. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R & Kisely S, Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2016 Nov;209(5):385-92.
12. Buckley P, Miller A, Olsen J & al, When Symptoms Persist: Clozapine Augmentation Strategies. *Schizophr Bull*. 2001 Jan 1;27(4):615-28.
13. Kane JM, Clozapine is underutilized. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2012 Apr;24(2):114-5.
14. Howes OD, Vergunst F, Gee S & al, Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2012 Dec;201(6):481-5.
15. Gee S, Vergunst F, Howes O & Taylor D, Practitioner attitudes to clozapine initiation. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Jul;130(1):16-24.
16. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M & al, International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(1):37-51.
17. Porcelli S, Balzarro B & Serretti A, Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2012 Mar;22(3):165-82.
18. Sommer IE, Begemann MJH, Temmerman A & Leucht S, Pharmacological Augmentation Strategies for Schizophrenia Patients With Insufficient Response to Clozapine: A Quantitative Literature Review. *Schizophr Bull*. 2012 Sep;38(5):1003-11.
19. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP & Flanagan RJ, Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monit*. 2010 Aug;32(4):438-47.
20. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP & al, Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Feb;24(1):70-8.