

## Statusartikel

## Clozapin til ældre patienter med skizofreni

Philip Lindblad Thorsen<sup>1</sup>, Jesper Krogh Lauridsen<sup>2</sup> & Samuel Azuz<sup>1, 3</sup>

1) Klinisk Farmakologisk Enhed, Aalborg Universitetshospital, 2) Regionspsykiatrien Midt, 3) Klinisk Institut, Aalborg Universitet

Ugeskr Læger 2025;187:V04250302. doi: 10.61409/V04250302

## HOVEDBUDSKABER

- Clozapin er effektivt ved psykotiske symptomer hos ældre patienter, men der kræves tættere og hyppigere monitorering end hos yngre patienter.
- Vær opmærksom på behovet for aldersrelateret dosisreduktion.
- Der er øget risiko for ileus og pneumoni, begge associeret med høj mortalitet.

Clozapin er det mest effektive antipsykotikum til behandlingsresistent skizofreni (TRS) og bruges også i mindre grad ved parkinsonbetingede psykoser. Behandling er forbeholdt speciallæger i psykiatri og neurologi, men selv om behandlingen med clozapin har status som specialstopgave, er det særligt nyttigt for alle læger at have kendskab til lægemidlet og dets bivirkninger.

Ældre patienter i behandling med clozapin udgør en specielt sårbar gruppe med forhøjet risiko for bivirkninger, bl.a. på grund af aldersrelaterede ændringer i lægemidlets omsætning. På trods af dette mangler der specifikke retningslinjer for behandling af ældre patienter, hvilket kan være en udfordring i klinisk praksis.

Formålet med denne statusartikel er at fremhæve vigtige forhold ved ældre patienter, der er i behandling med clozapin.

## Farmakokinetik

Der ses stor farmakokinetisk variation mellem patienter, der behandles med clozapin, hvilket bl.a. er betinget af køn, alder, CYP-polymorfi, lægemiddelinteraktioner og særligt tobaksrygning.

Hos ældre patienter ses en markant nedsættelse af clozapins clearance. Clearance estimeres at være reduceret med ca. 40% hos en 80-årig sammenlignet med en 20-årig, hvilket betyder, at dosisbehovet typisk er omtrent halveret hos ældre patienter [1]. Især hos de ældste patienter stiger risikoen for bivirkninger markant, da reduktionen i clozapin-clearance accelererer eksponentielt [2]. Flere undersøgelser har også fundet højere plasmakoncentration hos ældre patienter trods det, at de modtog lavere doser [3]. Patienter på 80 år har dosisjusterede plasmakoncentrationer, der er op til 108% højere end hos 40-årige patienter, og hos 90-årige patienter kan disse plasmakoncentrationer være op til 179% højere [4].

Samlet viser litteraturen en konsistent tendens til stigende plasmakoncentration med stigende alder, men den præcise størrelse af effekten varierer mellem studier [5]. Konservative estimater angiver, at den forventede dosis reduceres med knap 2% for hvert femte leveår efter 40-årsalderen [6], eller at det dosisjusterede plasmaniveau af clozapin og clozapins metabolitter stiger med ca. 1% årligt [7].

I klinisk praksis bør man være opmærksom på, at aldersbetinget nedsat clearance og øget fordelingsvolumen medfører en forlænget halveringstid for clozapin, hvilket forlænger tiden til steady state (4-5 halveringstider). Det kan derfor være nødvendigt at forlænge tiden til blodprøvetagning af P-clozapin efter dosisændring hos ældre patienter.

## Det kliniske respons

Kun få og metodisk begrænsede studier har undersøgt brugen af clozapin til ældre patienter. Effekten af clozapin til ældre patienter beror derfor i høj grad på en ekstrapolation af studier udført på patienter op til 60 år. Som det er beskrevet hos yngre patienter med skizofreni, viser studier målrettet ældre patienter, at clozapin er effektivt til at reducere symptombyrden (vurderet med Brief Psychiatric Rating Scale) [8], reducere genindlæggelser [9] og øge overlevelsen [10]. Senest har et registerbaseret kohortestudie med over 83.000 ældre patienter med skizofreni vist, at clozapin var forbundet med lavere dødelighed sammenlignet med andre atypiske antipsykotika. Over en 16-årig studieperiode havde patienter > 60 år, der blev behandlet med andre antipsykotika end clozapin, en 44% højere mortalitet sammenlignet med patienter i clozapinbehandling (HR = 1,44; 95% KI: 1,29-1,61) [10]. Dette er foreneligt med tidligere undersøgelser fra Finland og USA, der har undersøgt mortaliteten blandt alle aldersgrupper [11, 12].

Flere deskriptive observationsstudier har beskrevet, at clozapin synes at være effektivt og generelt veltolereret hos ældre patienter under psykiatrien, men med højere risiko for bivirkninger end hos yngre patienter [13].

I et studie blandt amerikanske veteraner med behandlingsresistent psykose opnåede 42,6% af de 55-64-årige signifikant symptomreduktion med clozapin, mod kun 17,2% i aldersgruppen  $\geq 65$  år. Behandlingen blev styret ud fra klinisk effekt og bivirkninger uden oplysninger om plasma- eller dosiskoncentrationer. Behandlingsfrafald var ens mellem grupperne: 27,7% stoppede på grund af bivirkninger og 21,7% på grund af manglende effekt [14].

## Dosis-respons-forhold

Evidensen for ældre patienter er begrænset. Behandlingen bør tilpasses individuelt med lavest mulige effektive dosis under hensyntagen til både effekt og bivirkninger, hvor tolerabiliteten ofte afgør den endelige dosis. Systematiske reviews har vist, at plasmakoncentrationer over 1.070-1.245 nmol/l øger sandsynligheden for klinisk respons [15, 16], men klinisk effekt kan hos nogle patienter opnås selv ved lave plasmakoncentrationer (< 1.070 nmol/l). Den internationale konsensus anbefaler et vejledende interval på 1.070-1.835 nmol/l [17]. Ved utilstrækkeligt respons kan dosis gradvist øges mod den øvre ende af intervallet, og i enkelte tilfælde kan yderligere optitrering være relevant. Et mindre studie (med en medianalder på 56 år) viste, at titrering op til 2.295 nmol/l kunne reducere positive symptomer ved TRS. Ældre patienter udviser ofte nedsat tolerabilitet, og ca. en femtedel af studiets patienter tålte ikke koncentrationer over 1.224 nmol/l [18]. Ved plasmakoncentrationer over 1.835 nmol/l bør der være særlig opmærksomhed på, om der kommer yderligere effekt, og om effekten står mål med den potentielt øgede bivirkningsbyrde. Koncentrationer over 3.000 nmol/l betragtes generelt som potentielt toksiske [17, 19].

## Bivirkninger

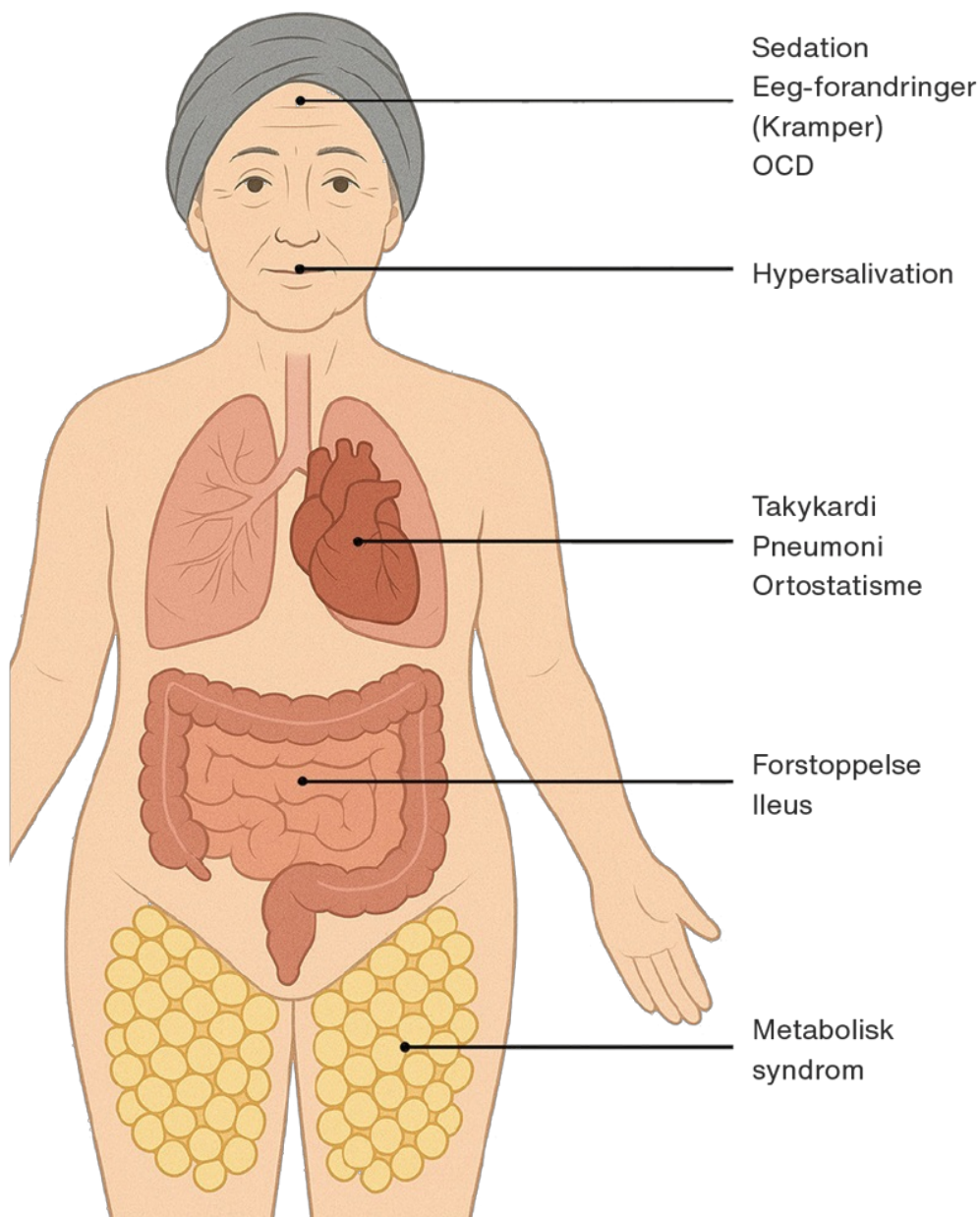
Clozapin er forbundet med både akutte og sene bivirkninger, hvoraf flere – f.eks. sedation, ortostatisme, forstoppelse og metabolisk syndrom – kan forklares med virkning på specifikke receptorer [19].

Sammenhængen mellem plasmakoncentration og bivirkninger er veldokumenteret i systematiske reviews. En metaanalyse fra 2021 viste, at den samlede bivirkningsbyrde korrelerede med koncentrationen, især for

takykardi, vægtøgning, hypertriglyceridæmi og hyperkolesterolæmi [20].

En nyere gennemgang fandt yderligere associationer til forstoppelse, ileus, eeg-forandringer, OCD-symptomer, ændret hjerterytmevariabilitet, metabolisk syndrom (inkl. hyperinsulinæmi) samt øget risiko for myokarditis og leukopeni ved hurtig dosisøgning [21]. Selv om der ses en association til eeg-forandringer, er forbindelsen mellem plasmakoncentration og kramper ikke entydig og påvirkes sandsynligvis af flere modulerende faktorer [19, 21, 22]. Hypersalivation er en hyppig bivirkning, der er direkte associeret med forhøjede plasmakoncentrationer [23] (Figur 1).

**FIGUR 1** Udvalgte dosis- eller koncentrationsafhængige bivirkninger til clozapin.



Ovenstående sammenhæng må anses for at være særlig relevant ved opstart og behandling af ældre patienter.

## Bivirkninger hos ældre patienter

Forekomsten af bivirkninger kan variere afhængigt af patienternes alder, komorbiditet og plasmakoncentrationer. I store kohorter med langtidsopfølgning viser det sig, at visse alvorlige bivirkninger, såsom pneumoni og ileus, er hyppigere og mere dødelige end tidligere antaget [24, 25].

Pneumoni er en hyppig og fatal bivirkning og står for 30% af alle dødsfald relateret til clozapin med landsspecifikke mortalitetsrater på op til 45% [25]. Et finsk registerstudie med 25 års data viser en kumulativ incidens af pneumoni på 29,5%, og at pneumoni øgede risiko for død hos clozapinbehandlede patienter med 2,8 gange efter at have korigeret for andre risikofaktorer [24].

Det er ikke endelig belyst, hvorfor risikoen for pneumoni er så betydelig hos patienter i clozapinbehandling, men årsagen er sandsynligvis et samspil af flere faktorer:

- Bivirkninger med sedation og hypersalivation øger risikoen for aspiration foruden at påvirke selve synkemekanismen [23, 26].
- Immunsystemet bliver moduleret bl.a. via nedsat niveau af immunglobuliner [27] og ændringer i niveauet af interleukiner [26].
- Genetisk variation, hvor især patienter med variationer i CYP1A2- og CYP2C19-niveauerne er i øget risiko [24, 26].
- Komorbiditet med kronisk lungesygdom og risikoadfærd med tobaksrygning [26].
- Systemisk infektion påvirker metabolismen og kan forårsage midlertidig stigning i plasmakoncentrationen. Evt. nedsat forbrug af tobak under sygdom kan give yderligere stigning i P-clozapin [26].

Ileus er også en fremtrædende dødsårsag. Den estimerede kumulative incidens af ileus er 5% over 20 år, og den er forbundet med en 4,5 gange højere risiko for død sammenlignet med clozapinbrugere uden ileus [24]. Lignende er beskrevet hos indlagte patienter i psykiatrisk behandling med clozapin, hvor mortalitetsraten ved ileus var 18,75%, hvilket overstiger dødeligheden ved agranulocytose: 5% [28].

Ældre patienter er i øget risiko for at udvikle bivirkninger til clozapin [28]. Paradoksalt viste et nyere kohortestudie, baseret på journalgennemgang af 284 patienter med skizofreni, at ældre patienter havde færre registrerede bivirkninger end yngre – herunder sedation, hypersalivation, svimmelhed, takykardi og vægtøgning. Den samme tendens blev observeret for forstoppelse, som oftere blev rapporteret hos yngre patienter, både ved behandlingsstart og efter mere end tre måneders behandling [29]. Modsat har en mindre, prospektiv undersøgelse vist, at ældre patienter sjældent tolererer højere P-clozapin, og at bivirkninger som sedation og ortostatisk hypotension ofte begrænser dosisgiving [18].

## Håndtering af bivirkninger

### Generelle principper

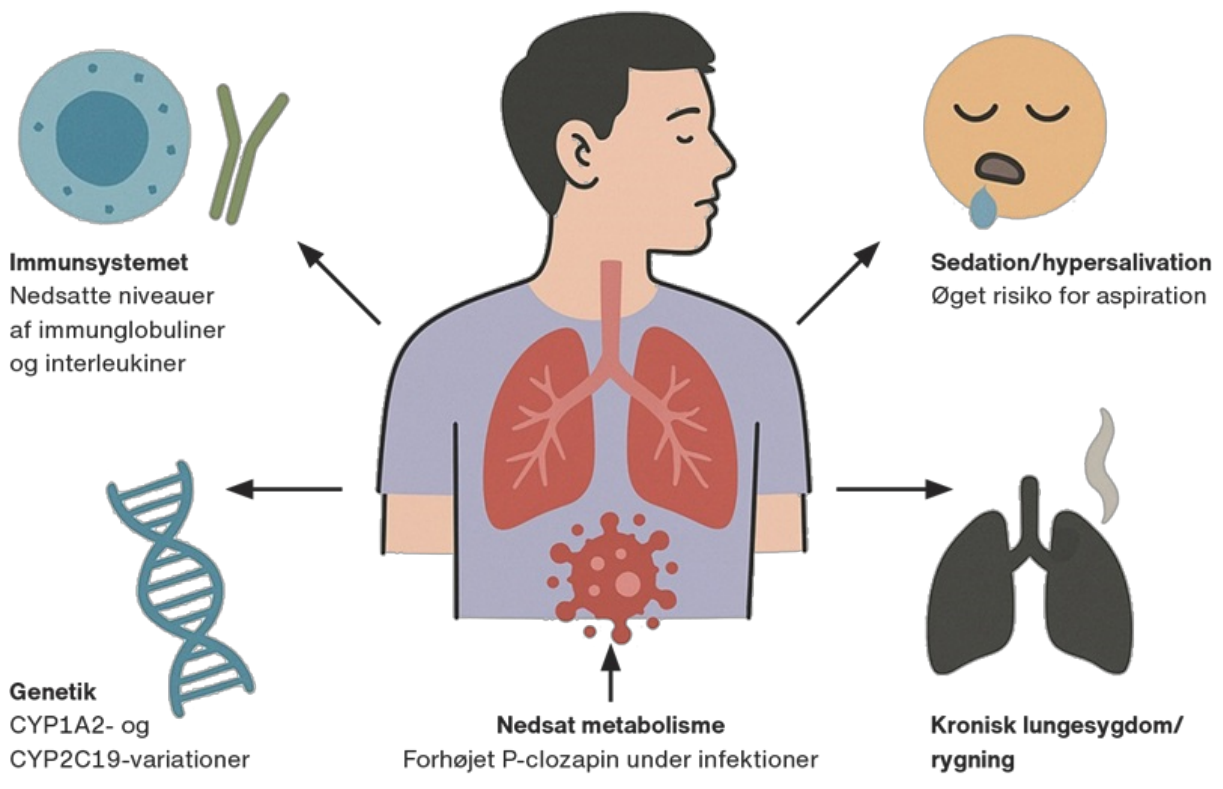
Effektiv håndtering af bivirkninger er afgørende for at fastholde behandlingen med clozapin, især ved TRS, hvor alternative behandlingsmuligheder ofte er begrænset. Håndteringen kan omfatte dosisreduktion, ændring af doseringstidspunkt eller opdeling i flere daglige doser samt tæt monitorering med mulighed for at afvente spontan bedring.

### Opstart og monitorering

Med alderen stiger risikoen for organspecifikke bivirkninger af clozapin, bl.a. pneumoni ved lungesygdom

(Figur 2) og kramper ved cerebral sygdom [18, 28]. Ældre patienter er meget følsomme for sedation og antikolinerge bivirkninger og behandles ofte samtidig med andre lægemidler med additiv effekt. Opstart og dosisøgning er kritiske faser og bør ske langsomt efter princippet »start low, go slow«, og der kan overvejes start med 6,25 mg og med forlænget interval mellem dosisøgninger [18, 30]. Behandlingen bør løbende vurderes med fokus på effekt, bivirkninger, helbredstilstand og funktionsniveau. En systematisk tilgang med f.eks. 6-item Positive and Negative Syndrome Scale (effekt) og Aarhus Side effect Assessment Questionnaire/Udvalg for Kliniske Undersøgelser – Side Effect Scale (bivirkninger) anbefales.

**FIGUR 2** Overdødelighed ved pneumoni under clozapinbehandling.



## Praktisk håndtering af hyppige bivirkninger hos ældre patienter

Ved clozapininduceret ortostatisme anbefales lav startdosis og langsom titrering. Blodtryk bør monitoreres i både liggende og stående stilling. Sørg for tilstrækkeligt væskeindtag, og overvej dosisreduktion eller midlertidig seponering af lægemidler med hypotensiv effekt (Tabel 1). Støttestrømper kan forsøges, og patienten bør informeres om ortostatisme og faldforebyggelse.

**TABEL 1** Oversigt over clozapininteraktioner med udvalgte lægemidler forbundet med risiko for bivirkninger rangeret efter bivirkninger og sekundært alfabetisk.

| Lægemiddelgruppe                                                 | Eksempler på lægemidler                                                                                                | Bivirkninger |              |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
|                                                                  |                                                                                                                        | ortostatisme | forstoppelse |
| Antipsykotika med kombineret $\alpha_1$ + antikolinerg           | Quetiapin, olanzapin, risperidon                                                                                       | ✓            | ✓            |
| Betablokkere                                                     | Metoprolol, carvedilol                                                                                                 | ✓            | ✓            |
| Centrale $\alpha_2$ -agonister                                   | Tizanidin                                                                                                              | ✓            | ✓            |
| Opioider: $\mu$ -agonister                                       | Morphin, oxycodon, methadon                                                                                            | ✓            | ✓            |
| Tricykliske antidepressiva: kombineret $\alpha_1$ + antikolinerg | Amitriptylin, nortriptylin, clomipramin                                                                                | ✓            | ✓            |
| GABA-agonister: central virkning                                 | Diazepam, oxazepam, lorazepam, baclofen                                                                                | (✓)          | (✓)          |
| ACE-hæmmere/AT-II-antagonister                                   | Enalapril, losartan                                                                                                    | ✓            |              |
| Calciumkanalblokkere                                             | Amlodipin, lercanidipin                                                                                                | ✓            |              |
| Diuretika                                                        | Furosemid, hydrochlorthiazid                                                                                           | ✓            |              |
| Dopaminagonister                                                 | Levodopa, ropinirol, pramipexol                                                                                        | ✓            |              |
| Primært $\alpha_1$ -blokade                                      | Doxazosin, tamsulosin, prazosin                                                                                        | ✓            |              |
| Antikolinergika                                                  | Atropin, hyoscin, glycopyrronium, biperiden, orphenadrin, promethazin, hydroxyzin, tolterodin, solifenacin, oxybutynin |              | ✓            |
| Jerntilskud                                                      | Ferrosulfat                                                                                                            |              | ✓            |

ACE = angiotensinkonverterende enzym; AT = angiotensin; GABA = gamma-aminobutansyre.

Forstoppelse kræver aktiv udspørgen og behandling uden unødigt forsinkelse. Diagnostiske kriterier kan understøtte den samlede vurdering (Tabel 2). Der behandles med osmotiske laksantia som førstevalg, f.eks. makrogol, lactulose- eller magnesiumpræparater, og ved utilstrækkelig effekt kan peristaltikfremmende midler som natriumpicosulfat eller bisacodyl tillægges. Kombinationsbehandling med både osmotisk og peristaltikfremmende laksans er ofte nødvendig [19]. Behandling med andre lægemidler, som kan give anledning til obstipation, bør om muligt reduceres i dosis eller seponeres (se Tabel 1).



**TABEL 2** Funktionel forstoppelse i henhold til Rome IV-diagnosekriterierne<sup>a</sup>.

*Symptomer i  $\geq 3$  mdr. og  $\geq 2$  af følgende ved  $\geq 25\%$  af afføringer*

Anstrengelse

Hård afføring

Inkomplet tømning

Obstruktionsfornemmelse

Manuel hjælp

Eller  $< 3$  afføringer/uge

*Desuden*

Sjældent løs afføring uden afføringsmidler

IBS = irritable bowel syndrome.

a) Kriterier for IBS må ikke være opfyldt.

## Konklusion

Clozapin er det mest effektive antipsykotikum til patienter med skizofreni, som ikke responderer suffieient på anden antipsykotisk behandling. Dette synes også at gælde for ældre patienter, som – på trods af den omfattende bivirkningsprofil – har påvist lavere dødelighed end sammenlignelige patienter behandlet med andre antipsykotika. Ældre patienter har dog reduceret udskillelse af clozapin og tolererer formentlig dårligere højere plasmakoncentrationer, hvorfor der løbende bør justeres i dosis.

Der er påvist øget dødelighed som følge af pneumoni og ileus hos patienter behandlet med clozapin. Der må derfor tilrådes øget opmærksomhed på tidlig diagnostik og behandling ved tegn på disse tilstande.

**Korrespondance** Philip Lindblad Thorsen. E-mail: philip.thorsen@rn.dk, phthor@protonmail.com

**Antaget** 28. oktober 2025

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 12. januar 2026

**Interessekonflikter** ingen. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2025;187:V04250302

**doi** 10.61409/V04250302

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Open Access under Creative Commons License CC BY-NC-ND 4.0

Side 7 af 9

## SUMMARY

### Clozapine for elderly people with schizophrenia

Clozapine is a potent antipsychotic mainly used in treatment-resistant schizophrenia. Its clinical efficacy in elderly patients is sparsely documented. Elderly patients achieve higher plasma levels of clozapine, requiring careful dose adjustments to minimize side effects such as sedation, hypotension, metabolic disorders, and notably pneumonia and ileus – both associated with significant mortality. Individualized dosing and regular monitoring are essential to ensure optimal safety and tolerability in elderly patients receiving clozapine, as argued in this review.

## REFERENCER

1. Reeves S, Bertrand J, Obee SJ, et al. A population pharmacokinetic model to guide clozapine dose selection, based on age, sex, ethnicity, body weight and smoking status. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(1):135-145. <https://doi.org/10.1111/bcp.15691>
2. Ismail Z, Wessels AM, Uchida H, et al. Age and sex impact clozapine plasma concentrations in inpatients and outpatients with schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(1):53-60. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3182118318>
3. Liu T, Gao P, Xie C, et al. Study on the daily dose and serum concentration of clozapine in psychiatric patients and possible influencing factors of serum concentration. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):596. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05078-z>
4. Castberg I, Westin AA, Skogvoll E, et al. Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(5):455-464. <https://doi.org/10.1111/acps.12794>
5. Mach A, Wnorowska A, Siwek M, et al. Clinical and pharmacological factors influencing serum clozapine and norclozapine levels. *Front Pharmacol*. 2024;15:1356813. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1356813>
6. Flanagan RJ, Hunter S, Obee SJ, et al. Clozapine: dose, sex, ethnicity, smoking habit, age, body weight, and plasma clozapine and N-desmethylclozapine (norclozapine) concentrations in clinical practice. *J Clin Psychopharmacol*. 2023;43(2):131-138. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001653>
7. Lane HY, Chang YC, Chang WH, et al. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(1):36-40. <https://doi.org/10.4088/JCP.v60n0108>
8. Sajatovic M, Jaskiw G, Konicki PE, et al. Outcome of clozapine therapy for elderly patients with refractory primary psychosis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12(5):553-558
9. Pridan S, Swartz M, Baruch Y, et al. Effectiveness and safety of clozapine in elderly patients with chronic resistant schizophrenia. *Int Psychogeriatr*. 2015;27(1):131-134. <https://doi.org/10.1017/S1041610214001756>
10. Vieira JCM, Reis EA, Prata WM, et al. Effectiveness of clozapine compared to nonclozapine antipsychotics in older adults with schizophrenia in Brazil in a 16-year follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2025;33(11):1184-1196. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2025.02.016>
11. Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374(9690):620-627. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
12. Hayes RD, Downs J, Chang CK, et al. The effect of clozapine on premature mortality: an assessment of clinical monitoring and other potential confounders. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):644-655. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu120>
13. Barak Y, Wittenberg N, Naor S, et al. Clozapine in elderly psychiatric patients: tolerability, safety, and efficacy. *Compr Psychiatry*. 1999;40(4):320-325. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(99\)90134-7](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(99)90134-7)
14. Sajatovic M, Ramirez LF, Garver D, et al. Clozapine therapy for older veterans. *Psychiatr Serv*. 1998;49(3):340-344. <https://doi.org/10.1176/ps.49.3.340>
15. Siskind D, Sharma M, Pawar M, et al. Clozapine levels as a predictor for therapeutic response: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;144(5):422-432. <https://doi.org/10.1111/acps.13361>
16. Tralongo F, Konecki C, Feliu C, et al. Association between clozapine plasma concentrations and treatment response: a systematic review, meta-analysis and individual participant data meta-analysis. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(6):807-818. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01247-1>
17. Gründer G. Editorial to consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology.



- Pharmacopsychiatry. 2018;51(1-02):5-6. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118103>
18. Bogers JPAM, Schulte PFJ, Broekman TG, et al. Feasibility and effect of increasing clozapine plasma levels in long-stay patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2023;43(2):97-105. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001657>
  19. Meyer JM, Stahl SM. The clozapine handbook. Stahl's Handbooks. New edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2019 <https://doi.org/10.1017/9781108553575>
  20. Tan MSA, Honarparvar F, Falconer JR, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between clozapine and norclozapine serum levels and peripheral adverse drug reactions. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(3):615-637. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05746-y>
  21. Skokou M, Karavia EA, Drakou Z, et al. Adverse drug reactions in relation to clozapine plasma levels: a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(7):817. <https://doi.org/10.3390/ph15070817>
  22. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs*. 2015;29(2):101-111. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0222-y>
  23. Schoretsanitis G, Kuzin M, Kane JM, et al. Elevated clozapine concentrations in clozapine-treated patients with hypersalivation. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(3):329-335. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00944-5>
  24. Partanen JJ, Häppölä P, Kämpe A, et al. High burden of ileus and pneumonia in clozapine-treated individuals with schizophrenia: a Finnish 25-year follow-up register study. *Am J Psychiatry*. 2024;181(10):879-892. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230744>
  25. De Las Cuevas C, Sanz EJ, de Leon J. Adverse drug reactions and their fatal outcomes in clozapine patients in VigiBase: comparing the top four reporting countries (US, UK, Canada and Australia). *Schizophr Res*. 2024;268:165-174. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.05.004>
  26. Schoretsanitis G, Ruan CJ, Rohde C, et al. An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(2):145-149. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1877135>
  27. Ponsford MJ, Pecoraro A, Jolles S. Clozapine-associated secondary antibody deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(6):553-562. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000592>
  28. Bleich L, Grohmann R, Greil W, et al. Clozapine-associated adverse drug reactions in 38,349 psychiatric inpatients: drug surveillance data from the AMSP project between 1993 and 2016. *J Neural Transm (Vienna)*. 2024;131(9):1117-1134. <https://doi.org/10.1007/s00702-024-02818-7>
  29. Groenewald FCE, Kok RM. Side effects of clozapine in older adults with treatment-resistant schizophrenia compared to younger adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2024;39(1):e6051. <https://doi.org/10.1002/gps.6051>
  30. O'Connor DW, Sierakowski C, Chin LF, Singh D. The safety and tolerability of clozapine in aged patients: a retrospective clinical file review. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(6):788-791. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.488273>