

VLOGA KLOZAPINA PRI ZDRAVLJENJU REZISTENTNE SHIZOFRENIJE

Urban Groleger*

UVOD

O rezistenci na zdravljenje govorimo takrat, kadar je simptom, sindrom ali motnja v celoti, delno ali popolnoma neodzivna na zdravljenje (1). Ko govorimo o shizofreniji, imamo pred sabo bolnika z različnimi simptomi in sindromi, ki se združujejo v različne motnje shizofrenskega kroga. Simptome shizofrenije lahko združujemo v vsaj pet različnih sindromov: pozitivni, negativni, kognitivni, razpoloženski in agresivni (2). Shizofrenija pa se lahko kaže v različnih diagnostičnih pojavnih oblikah kot paranoidna, hebefrena, katatona, nediferencirana, residualna, enostavna in v obliki post-shizofrenske depresije (3). Razmišljanje o rezistentnosti lahko dodatno zapletajo dejavniki s strani bolnika in zdravnika. Bolniki nam lahko prikrivajo posamezne simptome bolezni in to, da ne jemljejo predpisane antipsihotične terapije. Zdravniki lahko predpisujemo antipsihotik v prenizkih odmerkih ali jih zamenjujemo prehitro. Včasih, ko smo imeli na voljo samo klasične antipsihotike s skoraj povsem enakim profilom delovanja, ni bilo posebne dileme o izboru antipsihotika za zdravljenje shizofrenije. Približno 20 do 40 odstotkov bolnikov je bilo rezistentnih na klasične antipsihotike (4). Danes imamo na voljo antipsihotike z različnimi mehanizmi delovanja in različnim učinkom na posamezne sindrome v sklopu shizofrenije. Zato je neodzivnost na zdravljenje lahko tudi posledica izbire manj ustreznega antipsihotika glede na bolnikove simptome. Verjetno tudi zato opredelitev rezistentne shizofrenije še vedno ni natančna in nima popolnoma definiranih kriterijev (4).

Shizofrenija je kronična bolezen, ki prizadene 1 odstotek populacije. Njene posledice lahko zaplete delna ali popolna neodzivnost na zdravljenje. Takšne posledice so ocenjevali v raziskavi Cologne, kjer so opazovali 148 bolnikov s shizofrenijo, povprečno 23 let po prvi epizodi (5). Tretjina vključenih bolnikov je imela tipične, polovica pa netipične residualne simptome, vsi pa so kazali izrazit upad v funkcioniranju. Zato sta odzivnost na zdravljenje in pojav rezistence na posamezno zdravilo pomembni in vredni naše pozornosti.

*as. mag. Urban Groleger, dr.med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana – Polje
e – mail: urban.groleger@psih-klinika.si

DEFINICIJE REZISTENTNE SHIZOFRENIJE

Opredelitve rezistentne shizofrenije vključujejo definicije in kriterije. Wilsonova definicija (6) vključuje diagnozo shizofrenije in najmanj dve leti in pol trajajoče psihotične simptome. Kriteriji vključujejo klinično sliko (BPRS nad 45 in posamezne simptome) in zdravljenje (vsaj tri različne antipsihotike v najmanj 1000 mg klorpromazinskega ekvivalenta najmanj 8 tednov v zadnjih petih letih). Kane in sodelavci (7) so izdelali pogosto citirano opredelitev rezistence, ki ob diagnozi shizofrenije vključuje nezadostno izboljšanje po zdravljenju z vsaj tremi različnimi antipsihotiki v odmerku 1000 mg klorpromazinskega ekvivalenta in v trajanju najmanj šest tednov, ter odsotnost popolne remisije simptomov v zadnjih petih letih. Manj zahtevni so kriteriji Keefeja s sodelavci (8), ki zgolj zahtevajo odsotnost izboljšanja po vsaj šest tedenskem zdravljenju s 40 mg haloperidola. Med najbolj kompleksne sodijo Brennerjevi kriteriji (9), ki ločijo sedem stopenj (tabela 1). Avtorji opozarjajo, da naj nobenega bolnika ne bi klasificirali s stopnjo 5 ali več prej kot v dveh letih stalnih simptomov in upada funkcioniranja.

Tabela 1. Lestvica odgovora na zdravljenje in rezistence pri shizofreniji.

nivo	opis	CGI	BPRS	funkcioniranje
1. klinična remisija	hiter in dober odgovor, lahko posamezni negativni simptomi	1	vsaj 2 ali manj	povsem ohranjeno
2. delna remisija	blagi residualni simptomi	2	noben 3 ali več	občasna podpora na enem področju
3. blaga rezistenca	počasen upad simptomov, residualni pozitivni in negativni simptomi	3	eden 4 ali več	občasna podpora na dveh ali več področjih
4. zmerna rezistenca	zmanjšanje simptomov, so še prisotni in trajni	4	dva psihotična vsaj 4, skupno vsaj 45	stalna podpora na vsaj štirih področjih
5. huda rezistenca	blag upad simptomov, trajni simptomi		eden 5 ali vsaj trije 4, skupno 50	stalna podpora na vsaj šestih področjih
6. odpornost	skoraj nič izboljšanja, trajni pozitivni in negativni simptomi	6	eden 6 ali dva vsaj 5, skupno vsaj 50	upad funkcioniranja področjih
7. huda odpornost	brez izboljšanja, močno izraženi simptomi, vpliv na vedenje	7	eden 7, skupno vsaj	upad na vseh področjih, vedenje pod vplivom simptomov

Zaradi različnih definicij so tudi podatki o številu bolnikov, ki so rezistentni na zdravljenje različni.

POJAVLJANJE IN POMEN REZISTENCE NA ZDRAVLJENJE

15 do 30 odstotkov bolnikov s shizofrenijo je rezistentnih na zdravljenje, če upoštevamo stroge kriterije glede izraženosti bolezni in zdravljenje z vsaj dvema ali več antipsihotiki vsaj šest tednov (10). 60 odstotkov kroničnih, hospitaliziranih bolnikov s shizofrenijo je v neki bolnišnici izpolnjevalo Kanove kriterije za rezistenco (11). Juarez-Reyes in sodelavci (12) so rezistenco odkrili pri 30 do 43 odstotkov bolnikov, glede na različne uporabljene kriterije. Poudarili so tudi, da je nivo funkcioniranja pomemben kriterij tudi takrat, ko pozitivni in negativni simptomi niso močno izraženi. Loebel in sodelavci (13) so ugotovili, da je pri večini bolnikov s shizofrenijo ob prvi epizodi odgovor na antipsihotično zdravljenje dober, da pa ima 5 do 20 odstotkov bolnikov kljub zdravljenju še pozitivne simptome. Klasični antipsihotiki dobro zdravijo pozitivne simptome pri 15 do 45 odstotkih bolnikov določen čas, vendar kasneje postanejo neučinkoviti (14). Omenjeni podatki so skladni s podatki o odzivu na zdravljenje. Približno 60 odstotkov bolnikov s shizofrenijo bo dobro odgovorilo na prvi antipsihotik, v prvem letu jih bo 15 odstotkov postalo rezistentnih, v petih letih pa se bo ta odstotek dvignil na 30 (2).

Te in druge raziskave so dokazale, da se rezistenca lahko razvije že na začetku bolezni, da je vezana na zdravilo (razred antipsihotika), da je običajno trajna in povezana s prisotnostjo pozitivnih, negativnih in kognitivnih simptomov, upadom funkcioniranja, slabim uvidom v bolezen, večjo samomorilno ogroženostjo in velikim bremenom za bolnikovo družino (10). Redki bolniki lahko ponovno postanejo odzivni na antipsihotik, na katerega so razvili rezistenco, kot so redki tisti bolniki, pri katerih kasneje v življenju pride do spontane remisije psihotičnih simptomov (10).

UGOTAVLJANJE REZISTENCE NA ZDRAVLJENJE

Preden se odločimo, da je bolnik rezistenten na zdravljenje, moramo preveriti sodelovanje v zdravljenju, odmerke antipsihotikov, izbiro zdravil, stranske učinke in nekatere druge dejavnike (10). Sodelovanje v zdravljenju lahko nedvoumno določimo le, če bolnik prejema depojsko obliko antipsihotikov, če lahko merimo koncentracijo zdravila v plazmi ali če lahko merimo nekatere druge dejavnike, kot je nivo prolaktina v plazmi. Ta je običajno zvišan pri bolnikih, ki so prejeli klasične antipsihotike, risperidon in amisulprid (10). Odmerki predpisanih zdravil morajo biti ustrezni, ne samo glede na priporočila (15), temveč tudi glede na izraženost simptomov in potrebo po dodatni terapiji (10). Pomemben dejavnik je izbira zdravila. Če je klasičen antipsihotik neuspešen, potem običajno ni smotno in racionalno izbrati drug klasičen antipsihotik glede

na njihovo podobno učinkovitost in profil (2). Prepoznavanje stranskih učinkov je nujno tudi pri oceni rezistence. Če moramo bolniku zamenjati antipsihotik zato, ker ga ne prenaša, ne pomeni, da je na to zdravilo rezistenten. V tem primeru lahko izberemo tudi drug antipsihotik iz istega razreda z drugačnim profilom stranskih učinkov. Preden se odločimo za rezistenco na zdravljenje moramo preveriti druge dejavnike, ki lahko vplivajo na ponavljanje bolezni ali vzdržujejo simptome. Mednje sodijo bolnikovo socialno in družinsko okolje (visok nivo stresa in izraženih čustev), zloraba ali odvisnost od psihoaktivnih snovi in uporaba drugih strategij za povečanje učinkovitosti zdravljenja, kot so stabilizatorji razpoloženja in antidepresivi (10).

UKREPANJE OB REZISTENCI NA ZDRAVLJENJE

Pri ukrepanju ob neodzivnosti na antipsihotično zdravljenje sledimo smernicam za zdravljenje, ki so na voljo. Prototip odločanja je izbira antipsihotika ob prvi epizodi glede na odzivnost, ki je opisana v algoritmu v slovenskih smernicah za zdravljenje shizofrenije (15). Skladno s smernicami lahko o rezistenci na zdravljenje govorimo po dveh poskusih zdravljenja z antipsihotikom, ki v ustreznih odmerkih (navedenih v smernicah) trajata 4 do 6 tednov. Če kljub temu ni zadostnega učinka, se odločimo za klopazipin, poskus zdravljenja pa mora v ustrezno visokih odmerkih trajati najmanj 3 mesece, da lahko ocenjujemo njegovo učinkovitost (15). Podobno opredeli rezistenco in odločitev za klopazipin Stahl (2), ki pa se za izbiro zdravila odloči glede na prevladujoče simptome (tabela 2) in uporabe klopazipina ne predvidi za vse sindrome. Če je to razumljivo pri prevladujočih kognitivnih simptomih zaradi profila stranskih učinkov klopazipina, pa bi klopazipin lahko uporabili pri prevladujočih negativnih simptomih (10, 16). Različna navodila in smernice za zdravljenje shizofrenije tako skladno z različnimi opredeljitvami rezistence predvidijo klopazipin kot zdravilo tretjega izbora (od drugega do petega), vse pa so si enotne, da je klopazipin zdravilo prvega izbora za zdravljenje rezistentne shizofrenije.

Tabela 2. Izbira zdravljenja glede na prevladujoče simptome*.

sindrom	akutno	prvi izbor	drugi izbor	tretji izbor
pozitivni	BZ, D2	SDA	D2, C	poli, kombinacije
afektivni	SDA	SDA	SDA+SSRI, C	
kognitivni		SDA	ChEI	
negativni		SDA (O, R)	SDA (Qu, Zi)	
agresivni	BZ, D2	SDA	C, BZ, D2	

Legenda: BZ – benzodiazepini, D2 – D2 antagonisti, SDA – serotoninsko dopaminski antagonisti, O – olanzapin, R – risperidon, Qu – kveiapin, Zi – ziprazidon, C – klopazipin, ChEI – holinesterazni inhibitorji, poli – polifarmacija
*vir (2)

Vse smernice in navodila govorijo o ustrezno visokih odmerkih antipsihotikov, ki so sicer navedeni, vendar se ob menjavah zdravil (npr. prehodu iz atipičnega na klasični antipsihotik in obratno) odmerjanje utegne zaplesti. Zato je ustrezne in primerljive odmerke različnih antipsihotikov dobro preračunati (17), pri izračunu pa upoštevamo klorpromazinske ekvivalente za posamezne antipsihotike (17-18). Pri tem je potrebno poudariti, da je zanesljivost izračuna večja pri tistih antipsihotikih z močnejšim D2 antagonizmom, zato so poleg vrednosti klorpromazinskega ekvivalenta običajno podani tudi intervali, ki so pri atipičnih antipsihotikih običajno širši.

VLOGA KLOZAPINA

Za zdravljenje rezistentne oblike shizofrenije je registriran antipsihotik klozapin (Leponex®). Leta 1975 je bil umaknjen s tržišča zaradi agranulocitoze in smrti osmih bolnikov na Finskem (19), vendar so se kasneje v Evropi pojavila poročila o bolnikih, ki po klozapinu niso več reagirali na noben drug antipsihotik. Zato je bil klozapin ponovno dovoljen v omejeni indikaciji rezistentne oblike shizofrenije pod strogimi varnostnimi ukrepi, ki niso potrebni pri nobenem drugem antipsihotiku in vključujejo stalne kontrole krvi (levkocitov) v predpisanih intervalih (enkrat tedensko prvih osem tednov po uvedbi terapije in enkrat mesečno ves čas zdravljenja) ter takojšnjo ukinitve ob agranulocitozi pod 500, nevtropeniji pod 1000 in levkopeniji pod 3500. **Klozapin pri bolnikih z rezistentno shizofrenijo dokazano izboljšuje:**

- pozitivne simptome,
- negativne simptome,
- formalne simptome,
- razpoloženske simptome,
- samomorilno vedenje,
- agresivno vedenje ter
- delno kognitivne simptome (10).

Poleg tega je tveganje za tardivne diskinezije in druge EPS pri klozapinu izrazito majhno, že nastale tardivne diskinezije pa lahko po uvedbi klozapina izzvenijo. Pri rezistentnih bolnikih s shizofrenijo je pogostost tardivnih diskinezij večja, večje pa je tudi tveganje za samomorilno vedenje (10). Klozapin izboljšuje tudi kvaliteto življenja in poklicno aktivnost (20-21), zmanjšuje pa tudi število ponovnih hospitalizacij, ki so najdražja oblika zdravljenja.

Če so podatki o večji učinkovitosti klozapina pri zdravljenju bolnikov z rezistentno shizofrenijo v primerjavi s klasičnimi antipsihotiki nedvoumni (2, 10), primerjave z drugimi atipičnimi antipsihotiki niso tako enoznačne. Kleiser (22)

in Bondolfi (23) sta poročala o enakovrednosti risperidona in klopapina pri rezistentnih oblikah shizofrenije, vendar so raziskavi kritizirali zaradi kriterijev rezistence, neustreznih odmerkov klopapina in nenavadno visokih deležev bolnikov, ki so odgovorili na zdravljenje. Shore (24) je dokazal neučinkovitost risperidona pri bolnikih, ki so dobro odgovorili na klopapin. Podobno sta Martin (25) in Baldacchino (26) dokazovala enako učinkovitost olanzapina, kar pa so ovrgle druge raziskave (27-28). Conley s sodelavci (28) tako zaključuje (skladno z veljavnimi smernicami), da je uvedba klopapina indicirana tudi po neuspešnem zdravljenju z olanzapinom.

Na vprašanje o večji učinkovitosti klopapina v primerjavi s klasičnimi antipsihotiki lahko odgovorimo s hipotezo serotoninško dopaminskega antagonizma (2), ki delno razloži tudi večjo učinkovitost klopapina v primerjavi z risperidonom zaradi njegovega izrazitejšega D2 antagonizma v višjih odmerkih. Več težav pa imamo v primerjavah z olanzapinom. Ta je namreč molekularno in glede na profil delovanja zelo podoben klopapinu, oba pa sodita med serotoninško dopaminske antagoniste. Med najboljšima kandidatom za razlago večje učinkovitosti klopapina sta učinek na druge dopaminske receptorje (D1, D3 in D4) poleg D2 ter hipoteza hitre disociacije (2), vendar dokončnega odgovora še ni.

POSEBNOSTI PRI KLINIČNI UPORABI KLOPAPINA

Klopapin uvajamo počasi in postopno, običajno ga dvigujemo po 25 mg dnevno do priporočenih odmerkov, ki so 75 do 900 mg na dan za zdravljenje rezistente shizofrenije. Pri tem redno kontroliramo krvno sliko, prvih osem tednov tedensko, nato pa ves čas zdravljenja mesečno. Ker se rezistenca lahko razvije že ob prvi epizodi zdravljenja, je skladno z našimi smernicami (15) klopapin možno uvesti že takrat. Običajno pa rezistenca nastane postopoma pri bolnikih, ki so se v preteklosti dobro odzvali na druge (klasične ali atipične) antipsihotike. Zato moramo nastanek rezistence jasno opredeliti, upoštevaje našete kriterije. Ko uvedemo klopapin, ga najprej dvigujemo do odmerka, ki je ekvivalenten odmerku antipsihotika, s katerim je bolnik dosegel remisijo ob prvi epizodi zdravljenja (npr. 7.5 mg flufenazina je ekvivalentno 360 mg klopapina dnevno) (17). Na tem odmerku počakamo najmanj tri mesece, preden ocenjujemo učinkovitost klopapina, izboljšanje pa lahko pričakujemo še po enem letu. Če odgovor bolnika po treh mesecih ni zadovoljiv, lahko odmerek dvignemo do tistega, ki je ekvivalenten odmerku zadnjega uspešnega zdravljenja (npr. 15 mg flufenazina je ekvivalentno 720 mg klopapina, 20 mg olanzapina je ekvivalentno 670 mg klopapina, 8 mg risperidona je ekvivalentno 540 mg klopapina), ko je bolnik še dosegel zadovoljivo remisijo. Ker je klopapin tretja ali naslednja izbira antipsihotika, bomo morebitne stranske učinke (razen hema-

toloških in konvulzij) zdravili simptomatsko. V primeru poslabšanja psihoze in slabega sodelovanja bolnika imamo možnost uporabe intramuskularne oblike klopapina, kar zmanjša potrebo po uporabi dodatnih zdravil (benzodiazepinov ali drugih antipsihotikov). V primeru delnega odgovora na zdravljenje imamo možnosti potenciacije antipsihotičnega učinka klopapina, strategije pa bodo vsebina drugih prispevkov ali delavnic.

Ker ima klopapin posebnosti glede populacije bolnikov, pri katerih ga uporabljamo in glede pričakovanih učinkov, je spremljanje zdravljenja drugačno kot pri drugih antipsihotikih:

- prva ocena po 1 do 4 tednih (prenašanje zdravila, stranski učinki)
- druga ocena po 6 do 12 tednih (učinkovitost doseženega odmerka)
- tretja ocena po 1 do 3 letih (sposobnost klopapina za remisijo).

Pogoj za uspešnost zdravljenja pa seveda ostaja predpisovanje v ustreznih indikacijah, v ustreznih odmerkih in ob ustreznem sodelovanju bolnika (Kores, 2000).

ZAKLJUČKI

Na zdravljenje rezistentna oblika shizofrenije se lahko pojavi pri 15 do 40 odstotkov bolnikov s shizofrenijo kadarkoli v poteku zdravljenja, tudi že v prvi epizodi. Rezistenca je vezana na zdravilo ali razred antipsihotika in je verjetno del bolezni (ali njen podtip) ter ima biološko osnovo. Rezistenco diagnosticiramo na podlagi kriterijev, ki so lahko različni, vključeni pa so v smernice za zdravljenje shizofrenije, tudi slovenske. Ob ugotavljanju rezistence moramo biti posebej pozorni na sodelovanje bolnika v preteklem zdravljenju in ustrezno uporabo prejšnjih antipsihotikov (ustrezen odmerek ustrezno dolgo). Za zdravljenje rezistentne oblike shizofrenije je indiciran klopapin (Leponex®), ki dokazuje večjo učinkovitost od klasičnih in drugih atipičnih antipsihotikov v tej skupini bolnikov. Njegov farmakološki in klinični profil omogočata izboljšanje vseh sindromov v sklopu shizofrenije, najbolj pa pozitivni, negativni, formalni, razpoloženski in vedenjski (samomorilno in agresivno vedenje). Klopapin izboljšuje tudi nekatere druge, sicer pogoste stranske učinke, kot sta hiperprolaktinemija in tardivne diskinezije. Ker je njegova uporaba lahko povezana s potencialno nevarnimi stranskimi učinki, moramo slediti varnostnim zahtevam, ki možnost letih praktično odstranijo. Uporaba klopapina ima nekatere posebnosti zlasti glede časa pričakovanih učinkov. Prvo klinično oceno učinkovitosti tako ob ustreznem odmerku opravimo po treh mesecih, drugo po 12 mesecih, izboljšanje pa lahko pričakujemo še po dveh do treh letih. Po klopapinu slaba tretjina bolnikov, kjer bolezen traja več kot pet let, doseže izboljšanje po šestih tednih in dve tretjini

tistih, kjer bolezen traja manj kot pet let. Dobra polovica doseže pomembno izboljšanje po treh do šestih mesecih zdravljenja. Klozapin tudi pomembno zmanjša število ponovnih hospitalizacij in izboljša kvaliteto življenja. Ocenjevanje morebitne rezistence na zdravljenje mora biti sestavni del vodenja bolnika zato, da jo odkrijemo pravočasno in ravnamo skladno s smernicami za zdravljenje. V tej indikaciji je klozapin uspešen, učinkovit in varen, če upoštevamo priporočila za njegovo uporabo.

LITERATURA

1. Brenner HD, Merlo MCG. Definition of therapy-resistant schizophrenia and its assessment. *Eur Psychiatry* 1995; 10: 11-7.
2. Stahl SM. Essential psychopharmacology of antipsychotics and mood stabilizers. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
3. WHO. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Geneva: WHO, 1992.
4. Kores B. Najpogosteje uporabljene skupine zdravil. In: Tomori M, Zihel S (eds). *Psihijatrija*. Ljubljana: Planprint, 1999: 449-71.
5. Rohde A, Marmeros A. »Therapieresistenz« schizophrener Erkrankungen im Licht der Langzeitkatamnese: die persistierenden Alterationen. In: Moller HJ (ed). *Therapieresistenz unter Neuroleptikbehandlung*. Berlin: Springer, 1993.
6. Wilson WH. Reassessment of state hospital patients diagnosed with schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989; 1: 394-7.
7. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-98.
8. Keefe RS, Lobel DS, Mohs RC, et al. Diagnostic issues in chronic schizophrenia: kraepelinian schizophrenia, undifferentiated schizophrenia and state-independent negative symptoms. *Schizophr Res* 1991; 4: 71-9.
9. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16: 551-61.
10. Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia – the role of clozapine. *Curr Med Res Opin* 1997; 14: 1-20.
11. Esock SM, Hargraves WA, Dohm FA, et al. Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophr Bull* 1996; 22: 15-25.
12. Juarez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, et al. Restricting clozapine use: the impact of stringent eligibility criteria. *Psychiatr Serv* 1995; 46: 801-6.
13. Loebel AD, Lieberman JA, Alvin J Jr, et al. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1183-8.

14. Davis JM, Casper R. Antipsychotic drugs: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977; 14: 260-82.
15. Kocmur M, Tavčar R, Žmitek A. Shizofrenija: priporočila in smernice za zdravljenje z zdravili. Ljubljana: Littera picta, 2000.
16. Buchanan RW, Holstein C, Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 717-25.
17. Bazire S. Psychotropic drug directory 2002. The professionals' pocket handbook and aide memoire. Snow Hill: Quarry Books Division, 2001: 141-3.
18. Shiloh R, Nutt D, Weizman A. Essentials in clinical psychiatric pharmacotherapy. London: Martin Dunitz Ltd, 2001: 62.
19. Amsler HA, Teerenhovi L, Bartha E, et al. Agranulocytosis in patients treated with clozapine: a study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr Scand* 1977; 56: 214-48.
20. Lindstrom LH. The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77: 524-9.
21. Meltzer HY. Dimensions of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 46-53.
22. Klieser E, Lehman E, Kinzler E, et al. Randomised, double-blind, controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 45-51.
23. Bondolfi G, Dufour H, Patris M, et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The risperidone study group. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 499-504.
24. Shore D. Clinical implications of clozapine discontinuation: report of an NIMH workshop. *Schizophr Bull* 1995; 21: 333-7.
25. Martin J, Gomez JC, Garcia-Bernardo E, et al. Olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: results of an open-label study. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 479-83.
26. Baldacchino AM, Stubbs JH, Nevinson-Andrews D. The use of olanzapine in noncompliant or treatment-resistant clozapine populations in hospitals. *Pharm J* 1998; 260: 207-9.
27. Conley RR, Tamminga CA, Bartko J, et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 914-20.
28. Conley RR, Tamminga CA, Kelly DL, Richardson CM. Treatment-resistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 73-7.