



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Surveillance hématologique de la clozapine : les temps sont-ils venus d'assouplir les règles ?

Clozapine monitoring: Have the times come for changing the rules?

Hélène Verdoux^{a,*}, Alexis Lepetit^{b,c,d} pour la

Task Force Clozapine

^a Team Pharmacoepidemiology, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^b Groupe ACPA, 69340 Francheville, France

^c Hospices civils de Lyon, centre hospitalier des Charpennes, 69100 Villeurbanne, France

^d Team Neuroplasticity in Parkinson's Disease, institut des sciences cognitives Marc-Jeannerod, CNRS, UMR 5229, 69500 Bron, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 22 mai 2024

Accepté le 30 septembre 2024

Mots clés :

Agranulocytose

Barrière

Clozapine

Schizophrénie résistante

Surveillance hématologique

Keywords:

Agranulocytosis

Barriers blood monitoring

Clozapine

Treatment-resistant schizophrenia

R É S U M É

Contexte. – Une proportion importante de personnes avec une schizophrénie résistante ne bénéficient pas d'un traitement par clozapine malgré son efficacité clairement démontrée dans cette indication. Les contraintes liées à la surveillance hématologique constituent un frein notable à l'usage de clozapine, entraînant une vraie perte de chance pour les personnes concernées.

Objectif. – Cet article d'opinion a pour objectif de questionner la pertinence du maintien des règles de surveillance hématologique actuellement en vigueur.

Discussion. – Les études récentes sur l'évolution temporelle du risque d'agranulocytose imputable à la clozapine confirment que celui-ci devient négligeable au bout d'un un à deux ans de traitement. La surveillance hématologique entraîne des arrêts non justifiés de clozapine, car des épisodes neutropéniques transitoires pouvant être liés à d'autres causes sont fréquents en population générale. La surveillance hématologique mobilise du temps soignant et nécessite des adaptations organisationnelles parfois complexes dans les structures ambulatoires pour garantir la continuité des soins, notamment en cette période de sous-effectif médical et paramédical. La surveillance hématologique a déjà été allégée ou suspendue dans plusieurs pays après la période à risque d'agranulocytose.

Conclusion. – Le rapport bénéfice/risque du maintien de règles strictes de surveillance hématologiques de la clozapine paraît défavorable, suggérant que les temps pourraient donc être venus d'assouplir ces règles.

© 2024 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A B S T R A C T

Background. – A significant proportion of people with resistant schizophrenia do not receive treatment with clozapine, despite its clearly established efficacy in this indication. The constraints associated with haematological monitoring are a major obstacle to clozapine use, resulting in a real loss of opportunity for the people concerned.

Objective. – The aim of this opinion article is to question the relevance of maintaining the existing haematological monitoring rules for clozapine treatment.

Discussion. – Recent studies on the temporal evolution of agranulocytosis risk attributable to clozapine confirm that this risk becomes negligible after one to two years of treatment. Stringent haematological monitoring leads to unjustified discontinuation of clozapine, as transient neutropenic episodes, which may be linked to other causes are common in the general population. Haematological monitoring requires nursing time and sometimes complex organisational adaptations in outpatient facilities to ensure continuity of care, particularly at a time when medical and paramedical staffing levels are low.

* Auteur correspondant. UMR 1219, University of Bordeaux, Case 36, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.
Adresse e-mail : helene.verdoux@u-bordeaux.fr (H. Verdoux).

Haematological monitoring has already been reduced or suspended in several countries after the period of risk of agranulocytosis.

Conclusion. – The benefit/risk ratio of maintaining strict haematological monitoring rules for clozapine appears unfavourable, suggesting that the time may have come to reduce the risk of agranulocytosis.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Dans les mois suivant la commercialisation de la clozapine en 1977, plusieurs cas d'agranulocytose mortelle en Finlande ont entraîné son retrait du marché dans la quasi-totalité des pays. La réintroduction de la clozapine a ensuite été autorisée grâce à l'étude, conduite par Kane et al. aux États-Unis, démontrant sa très nette supériorité dans la schizophrénie résistante par rapport aux autres antipsychotiques [6]. Trois ans après cette publication, la clozapine a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France le 20 juin 1991.

Depuis lors, la prescription et la délivrance de clozapine sont conditionnées par des règles de surveillance hématologique strictes, visant à réduire le risque d'agranulocytose induite par cette molécule. En l'état actuel de la réglementation française, après une surveillance hebdomadaire des taux de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles pendant les dix-huit premières semaines suivant l'instauration, la numération formule sanguine (NFS) doit être contrôlée de manière mensuelle pendant toute la durée du traitement, c'est-à-dire plusieurs années voire décennies après l'instauration pour bon nombre de patients.

2. Des règles de surveillance hématologique contraignantes et coûteuses

On estime qu'une personne sur trois avec un diagnostic de schizophrénie présente une forme résistante aux traitements antipsychotiques conventionnels, le plus souvent inaugurale. La mise en perspective de la prévalence de la schizophrénie résistante et des taux d'utilisation de la clozapine montre que ce médicament est sous-utilisé dans la plupart des pays [1]. Cet accès réduit à la clozapine entraîne une vraie perte de chance pour les personnes concernées, car leurs perspectives de rétablissement sont nettement moins favorables sans ce traitement.

Les contraintes liées à la surveillance hématologique constituent un frein notoire à l'usage de clozapine, aussi bien du point de vue de l'utilisateur que du prescripteur. Même si ces freins peuvent être le plus souvent levés pour la phase d'initiation, la nécessité de poursuivre les bilans sanguins « à vie » augmente le risque d'arrêt prématuré de la clozapine, générant là encore une perte de chance [19].

La surveillance hématologique a aussi un coût. Hormis les coûts directs des NFS, elle mobilise du temps soignant dans les services de psychiatrie, les laboratoires d'analyse médicale et les pharmacies. Elle nécessite des adaptations organisationnelles parfois complexes dans les structures ambulatoires pour garantir la continuité des soins, notamment en cette période de sous-effectif médical et paramédical. Une modélisation coût-efficacité a comparé quatre modalités de surveillance hématologique plus ou moins stricte et une modalité avec absence totale de surveillance dans une cohorte théorique de 100 000 personnes traitées par clozapine : l'absence de surveillance est plus performante sur le critère coût-efficacité que les quatre autres modalités, sans différence en termes de mortalité sur trois ans [4].

3. Un risque surestimé d'agranulocytose ?

Le risque d'agranulocytose, initialement estimé à environ 1 à 2 % des usagers de clozapine, a justifié que la réintroduction de la clozapine soit assortie de règles strictes de surveillance hématologiques [6]. Une méta-analyse portant sur 108 études publiées de 1983 à 2017 a synthétisé le risque hématologique chez 448 647 personnes traitées par clozapine [9]. La prévalence de la neutropénie modérée (< 1500 neutrophiles/mm³) est de 3,8 %, celle de la neutropénie sévère (< 1000 neutrophiles/mm³) de 1,3 % et celle de l'agranulocytose de 0,9 % (< 500 neutrophiles/mm³). Le taux de létalité lié à l'agranulocytose est de 2,8 %, soit un décès par agranulocytose pour 7 700 personnes traitées par clozapine. Dans la très grande majorité des cas (75 %), la neutropénie modérée n'évolue pas vers une neutropénie sévère ou une agranulocytose. La fréquence de l'agranulocytose est identique pour les études conduites avant et après 1990, date d'instauration des règles de surveillance hématologique. Une autre méta-analyse, réalisée sur des études publiées de 1984 à 2018 et incluant 260 948 usagers de clozapine, a mis en évidence une plus faible prévalence d'agranulocytose à 0,4 %, soit un cas d'agranulocytose pour 250 patients traités par clozapine, avec toutefois un taux de décès plus élevé à 10 % [7].

4. Un risque d'agranulocytose très faible après les premiers mois de traitement

Les études récentes confirment que le risque d'agranulocytose est maximal pendant les premiers mois de traitement. Ainsi, dans la méta-analyse réalisée par Myles et al. [9], 38 % des cas surviennent le premier mois après l'initiation, 56 % dans les deux mois, 84 % dans les dix-huit premières semaines, et 89 % dans la première année. Une étude a été réalisée sur une base de données de pharmacovigilance incluant 2,6 millions de NFS réalisées chez 26 000 personnes traitées par clozapine en Australie et en Nouvelle-Zélande de 1990 à 2022 [11]. Une neutropénie « sévère » (< 1000 neutrophiles/mm³) a été observée chez 1,2 % des usagers, sans aucune issue fatale. Le risque de neutropénie sévère est maximum pendant les dix-huit premières semaines de traitement (incidence hebdomadaire : 0,13 %). Le risque de neutropénie sévère était négligeable au bout de deux ans.

Même si le risque d'agranulocytose n'est pas nul après les premiers mois de traitement, il devient comparable à celui induit par d'autres antipsychotiques [10], voire inférieur à celui observé pour d'autres psychotropes comme la carbamazépine [8]. Aucune surveillance hématologique n'est requise pour ces psychotropes.

5. Des règles de surveillance hématologique plus ou moins strictes selon les pays

Une revue des règles de surveillance hématologique dans 102 pays (dont 35 européens) a mis en exergue une grande variabilité au niveau des règles de surveillance et des critères d'arrêt en cas de neutropénie [12]. Si aucun pays n'a fixé de règle explicite concernant le délai approprié pour arrêter les NFS, cette surveillance est alléguée ou suspendue dans plusieurs pays après la

Tableau 1
Règles de surveillance hématologique de la clozapine en Europe (adapté d'Oloyede et al. [12]).

Pays	NFS obligatoire	Fréquence des NFS			Critères NBE	Critères d'arrêt (mm ³ /L)	
		1/semaine	2/mois	1/mois		Leucocytes	Neutrophiles
Albanie	Non	4 s				< 3,0	< 1,5
Autriche	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Belgique	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Bulgarie	Non	4 s		> 4 s		Non	Non
Croatie	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Chypre	Oui	18 s		> 19 s		Non	Non
Tchéquie	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0 puis < 2,5 ^a	< 1,5 puis < 1,0
Danemark	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Estonie	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Finlande	Non	18 s		> 19 s		< 3,0 puis < 2,5	< 1,5 puis < 1,0
France	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Allemagne	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Grèce	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Hongrie	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Islande ^b	Non	18 s		> 19 s	Oui	< 3,0	< 1,5
Irlande	Oui	18 s	19-51 s	> 52 s		< 3,0	< 1,5
Italie	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Lettonie	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Lituanie	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Luxembourg	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Malte	Oui	18 s	19-51 s	> 52 s		< 3,0	< 1,5
Pays-Bas ^c	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Norvège	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Pologne	Non	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Portugal	Non	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Roumanie	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Slovaquie	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Slovénie	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0 puis < 2,5	< 1,5 puis < 1,0
Espagne	Non	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Suède	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0	< 1,5
Suisse	Oui	18 s		> 19 s		< 3,0 puis < 2,5	< 1,5 puis < 1,0
Royaume-Uni	Oui	18 s	19-51 s	> 52	Oui	< 3,0	< 1,5

NFS : numération formule sanguine ; NBE : neutropénie bénigne ethnique.

^a Après 18 semaines.

^b La surveillance est souvent plus espacée en pratique clinique.

^c La surveillance peut s'interrompre après 6 mois de traitement, une surveillance trimestrielle est recommandée.

période à risque d'agranulocytose. Les règles appliquées dans les pays européens sont détaillées dans le [Tableau 1](#). Ainsi, dans certains pays, les NFS ne sont pas obligatoires pour la délivrance de la clozapine (« no blood, no drug ») (Albanie, Bulgarie, Espagne, Finlande, Islande, Pologne, Portugal). Aux Pays-Bas, selon les recommandations du Netherlands Clozapine Collaboration group, les NFS peuvent depuis 2006 être stoppées ou espacées à trois mois au bout de six mois de traitement [14]. En Islande, après les dix-huit premières semaines de surveillance, les NFS non obligatoires sont réalisées environ tous les quatre mois [5].

Pendant la pandémie de COVID-19, des recommandations émanant d'un groupe d'experts visant à faciliter la continuité des soins préconisaient l'espacement des NFS à une fréquence trimestrielle pour les personnes traitées par clozapine depuis plus d'un an et sans antécédents de neutropénie [18]. Cette réduction de fréquence n'a eu aucun impact sur le risque de neutropénie et d'agranulocytose [13].

Il est notable que les taux d'utilisation les plus élevés de la clozapine soient retrouvés dans les pays où les règles de contrôle hématologiques sont moins strictes (Finlande, Pays-Bas, Islande, Nouvelle-Zélande), et les plus bas au Japon où les règles sont les plus strictes [12]. La rigidité des règles n'a pas d'impact sur la prévalence de l'agranulocytose.

On peut également mentionner que plusieurs pays ont adapté les normes hématologiques concernant la neutropénie bénigne ethnique, permettant aux personnes concernées d'avoir accès à la clozapine (Afrique du Sud, Canada, Islande, Israël, Qatar, Royaume-Uni et États-Unis) [12].

6. Assouplir les règles pour améliorer l'accès à la clozapine

S'il était justifié il y a trente ans d'encadrer de manière stricte la prescription de clozapine afin de ne pas compromettre sa réintroduction, la pertinence des règles initiales de surveillance n'est à l'évidence plus étayée par les données pharmaco-épidémiologique accumulées depuis lors [8,10,11,14-17]. Les seuls bénéfices identifiables d'une NFS mensuelle sont de garantir aux usagers de clozapine une surveillance régulière, qui paraît pouvoir être organisée de manière plus flexible sans prise de sang. En contrepartie, la poursuite de cette surveillance mensuelle peut entraîner une vraie perte de chance pour les personnes avec une schizophrénie résistante. La surveillance hématologique est un frein majeur à l'initiation et la poursuite du traitement, qui pourrait être levé en limitant les NFS dans le temps et/ou en les espaçant [8,10,11,14-17]. D'autre part, cette surveillance entraîne des arrêts non justifiés de clozapine, car des épisodes neutropéniques transitoires pouvant être liés à d'autres causes sont fréquents en population générale. Enfin, la focalisation des prescripteurs et des usagers sur les risques hématologiques entraîne une sous-évaluation (et parfois une négligence) des autres risques mettant en jeu le pronostic vital, qui persistent quant à eux au-delà des premiers mois de traitement, tels que la pneumopathie d'inhalation, l'occlusion intestinale ou les interactions médicamenteuses et autres facteurs modifiant le métabolisme de la clozapine [2,3,20].

En 2024, une Task Force Clozapine, réunissant des médecins et des pharmaciens et coordonnée par les auteurs de l'article, a été

Tableau 2

Propositions de modifications des règles de surveillance de la clozapine.

	Règles actuelles en France	Propositions de la Task Force Clozapine – 2024
Règle de prescription	Prescription initiale d'une durée maximale d'un an par les gériatres, neurologues et psychiatres hospitaliers Renouvellement intercurrent possible exclusivement par les gériatres, neurologues et psychiatres non hospitaliers <i>N.B : la clozapine ne doit pas être prescrite pour une durée supérieure à l'intervalle séparant deux numérations formules sanguines</i>	Possibilité d'initiation par les gériatres, neurologues et psychiatres non hospitaliers Possibilité de renouvellement intercurrent du traitement au bout de 6 mois par les médecins généralistes et autres spécialistes – Avec un renouvellement annuel par un gériatre, neurologue ou psychiatre – Pour les patients atteints de troubles psychiatriques résistants, passés les deux 1 ^{re} années de traitement ininterrompu, une consultation psychiatrique semestrielle au minimum est nécessaire, ainsi que si l'état clinique le justifie, le maintien d'un suivi par des professionnels de santé mentale
Surveillance hématologique	Surveillance hématologique hebdomadaire les 18 1 ^{re} semaines Puis surveillance hématologique mensuelle pendant toute la durée du traitement	1 ^{re} année de traitement – Maintien de la surveillance hématologique hebdomadaire les 18 1 ^{re} semaines – Maintien de la surveillance hématologique mensuelle 2 ^e année de traitement – Surveillance hématologique trimestrielle chez les patients n'ayant pas eu d'épisode de neutropénie sévère au cours de la 1 ^{re} année Après la 2 ^e année de traitement – Surveillance hématologique annuelle chez les patients n'ayant pas eu d'épisode de neutropénie sévère au cours des deux 1 ^{re} années
Neutropénie bénigne ethnique	Pas d'assouplissement des critères d'arrêt	Arrêt de la clozapine si neutrophiles < 1000/mm ³ au lieu de < 1500/mm ³

constituée afin de faire évoluer cette réglementation pour favoriser l'accès à la clozapine. La Task Force Clozapine a publié en juillet 2024 un communiqué signé par 22 associations d'usagers, collègues nationaux professionnels et sociétés savantes. Les propositions de modifications sont résumées dans le **Tableau 2**. Ces propositions font actuellement l'objet d'échanges entre la Task Force et l'Agence nationale de sécurité du médicament, avec le soutien de la Délégation Ministérielle à la Santé Mentale et à la Psychiatrie. Des actions comparables sont actuellement menées dans d'autres pays à l'échelle internationale.

7. Conclusion

La schizophrénie résistante est une pathologie fréquente, pour lesquelles les stratégies thérapeutiques adaptées doivent être commencées le plus rapidement possible pour favoriser le rétablissement. L'accès à la clozapine est actuellement entravé par de multiples barrières. Celles liées aux réticences des usagers sont trop souvent mises en exergue pour dédouaner les prescripteurs et les agences sanitaires de leur responsabilité. Les contraintes réglementaires rigides ne sont plus adaptées à la réalité des risques et contribuent notamment à la sous-utilisation de la clozapine, avec un prix à payer très fort pour les usagers et le système de santé. Les temps paraissent donc venus d'assouplir les règles.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Financement

Aucun financement.

Références

- [1] Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:37–51. <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12742>.
- [2] de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, Solismaa A, Seppälä N, et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels. *Pharmacopsychiatry* 2022;55:73–86. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1625-6388>.
- [3] de Leon J, Arrojo-Romero M, Verdoux H, Ruan CJ, Schoretsanitis G, Rohde C, et al. Escaping the long shadow cast by agranulocytosis: reflections on clozapine pharmacovigilance focused on the United Kingdom. *J Clin Psychopharmacol* 2023;43:239–45. <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000001678>.
- [4] Girardin FR, Poncet A, Blondin M, Rollason V, Vernaz N, Chalandon Y, et al. Monitoring white blood cell count in adult patients with schizophrenia who are taking clozapine: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1:55–62. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70245-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70245-7).
- [5] Ingimarsson O, MacCabe JH, Haraldsson M, Jónsdóttir H, Sigurdsson E. Clozapine treatment and discontinuation in Iceland: a national longitudinal study using electronic patient records. *Nord J Psychiatry* 2016;70:450–5. <http://dx.doi.org/10.3109/08039488.2016.1155234>.
- [6] Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789–96. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>.
- [7] Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang SB, Rao WW, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med* 2020;50:583–94. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291719000369>.
- [8] Magistri C, Mellini C. Clozapine-associated agranulocytosis: a systematic review. Is it really so frighteningly common? *J Clin Psychopharmacol* 2023;43:527–33. <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000001765>.
- [9] Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:101–9. <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12898>.
- [10] Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Bird R, Galletly C, et al. A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:403–12. <http://dx.doi.org/10.1177/0004867419833166>.
- [11] Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, et al. Evaluating the epidemiology of clozapine-associated neutropenia among people on clozapine across Australia and Aotearoa New Zealand: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry* 2024;11:27–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00343-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00343-7).
- [12] Oloyede E, Blackman G, Whiskey E, Bachmann C, Dzahini O, Shergill S, et al. Clozapine haematological monitoring for neutropenia: a global perspective. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2022;31:e83. <http://dx.doi.org/10.1017/S204579602200066X>.
- [13] Oloyede E, Dzahini O, Abolou Z, Gee S, Whiskey E, Malhotra D, et al. Clinical impact of reducing the frequency of clozapine monitoring: controlled mirror-image cohort study. *Br J Psychiatry* 2023;223:382–8. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.2023.44>.
- [14] Schulte PF, Cohen D, Bogers JP, van Dijk D, Bakker B. A Dutch guideline for the use of clozapine. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:1055–6. <http://dx.doi.org/10.3109/00048674.2010.514859>.

- [15] Schulte PFJ, Bogers J, Bond-Veerman SRT, Cohen D. Moving forward with clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2020;142:75–7. <http://dx.doi.org/10.1111/acps.13224>.
- [16] Schulte PFJ, Veerman SRT, Bakker B, Bogers JPAM, Jongkind A, Cohen D. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring: can the regulations be relaxed? *Schizophr Res* 2023;268:74–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2023.09.024> [S0920-9964(23)00335-3].
- [17] Siskind D, Nielsen J. Clozapine: a fine balance. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:175–7. <http://dx.doi.org/10.1111/acps>.
- [18] Siskind D, Honer WG, Clark S, Correll CU, Hasan A, Howes O, et al. Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic. *J Psychiatry Neurosci* 2020;45:222–3. <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.200061>.
- [19] Verdoux H, Quiles C, Bachmann CJ, Siskind D. Prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine use: a systematic review. *Schizophr Res* 2018;201:10–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.046>.
- [20] Verdoux H, Quiles C, de Leon J. Clinical determinants of fever in clozapine users and implications for treatment management: a narrative review. *Schizophr Res* 2019;211:1–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.040>.