

# Clozapinebehandeling en COVID-19: doorgaan ondanks leukocytopenie en spiegelstijging

F. Smits, J.P.A.M. Bogers, M. de Leeuw

**Samenvatting** Clozapine is een antipsychoticum met agranulocytose als zeldzame, maar gevaarlijke hematologische bijwerking, waarvoor de aantallen leukocyten en granulocyten volgens voorschrift worden gecontroleerd. Een leukocytopenie leidt tot frequentere bloedbeeldcontroles of zelfs het acuut stoppen van clozapine. Bij patiënten met een SARS-CoV-2-infectie kan ook een leukocytopenie voorkomen en in uitzonderlijke gevallen een granulocytopenie. Bij een infectie met SARS-CoV-2 en een leukocytopenie moet gedifferentieerd worden tussen een daling van de witte bloedcellen als bijwerking van clozapine – waarbij acuut stoppen soms noodzakelijk is – en een daling ten gevolge van de infectie met het coronavirus. Wij zagen een 52-jarige vrouw die na een SARS-CoV-2-infectie een lichte leukocytopenie kreeg, waarna we de dosis clozapine halveerden. Na vier weken was patiënte hersteld van COVID-19, met vermoeidheidsklachten als enig restverschijnsel. De clozapinedosering werd weer verhoogd naar de oude dosering. In het geval van een lichte leukocytopenie door een lymfocytopenie kan clozapine veilig worden gecontinueerd, met frequentere controles van het bloedbeeld. Daarnaast dient ten tijde van infectie, de dosering clozapine te worden gehalveerd en frequent gecontroleerd, vanwege het risico op een stijging van de clozapinespiegel.

Clozapine is een antipsychoticum dat primair geregistreerd is voor therapieresistente schizofrenie, waarvoor het bijzonder effectief is. Voor veel patiënten is het zelfs het enige effectieve antipsychoticum (Siskind e.a. 2016). Clozapine heeft bijzondere bijwerkingen, waarvan bloeddyscrasieën de bekendste zijn. Een leukocytopenie (leukocytenaantal  $< 4,0 \times 10^9/l$ ) en met name de granulocytopenie (aantal neutrofiële granulocyten  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) zijn hiervan de meest voorkomende, met een prevalentie van 3,8% (Myles e.a. 2018). Daarom bestaat de verplichting in de eerste 18 weken van de behandeling de leukocyten- en granulocytenaantallen wekelijks te controleren en nadien 4-wekelijks.

Bij een leukocytenaantal tussen  $3,0$  en  $3,5 \times 10^9/l$  (referentiewaarde  $4,0-10,0 \times 10^9/l$ ) of een granulocytenaantal tussen  $1,5$  en  $2,0 \times 10^9/l$  (referentiewaarde  $1,5-9,0 \times 10^9/l$ ) is het advies over te gaan tot 2 maal per week controle van leukocyten met differentiatie. In het geval van leukocytenaantal  $< 3,0 \times 10^9/l$  of granulocytenaantal  $< 1,5 \times 10^9/l$  moet clozapine volgens de registratietekst zelfs gestopt worden. Zie ook: Richtlijn voor het gebruik van clozapine (Clozapine Plus Werkgroep 2013).

Daarnaast wordt geadviseerd om aanvullende diagnostiek in te zetten en bij granulocytenaantal  $< 1,0 \times 10^9/l$  een hematoloog te consulteren. Omdat de bijwerking niet afhankelijk is van de dosering van clozapine, is dosisverlaging niet effectief voor het herstellen van het leukocytenaantal. Wel worden als behandelmogelijkheden lithiumadditie en granulocytkolonie-stimulerende factor (G-CSF, filgrastim) genoemd. Een granulocytenaantal van  $0,5$  tot  $1,5 \times 10^9/l$  is niet tot nauwelijks geassocieerd met een verhoogd risico op infectie (Meyer e.a. 2015). Dat geldt wel voor een granulocytenaantal van  $< 0,5 \times 10^9/l$ , waarbij men spreekt van een agranulocytose. Een recente meta-analyse van 36 studies met 260.948 patiënten die met clozapine behandeld werden, liet een prevalentie voor agranulocytose zien die tussen verschillende continenten varieerde van 0,2% tot 0,9% (Li e.a. 2019). De gemiddelde prevalentie in Europa was 0,5%. Het risico op overlijden door agranulocytose was 0,05%. De verschillen in prevalentie zijn waarschijnlijk genetisch bepaald (Okhuijsen-Pfeifer e.a. 2020).

## AUTEURS

**Febe Smits**, coassistent Psychiatrie, GGZ Rivierduinen Leiden.

**Jan P.A.M. Bogers**, psychiater, Kliniek Intensieve Zorg, A-opleider psychiatrie, GGZ Rivierduinen en bestuurslid, Clozapine Plus Werkgroep.

**Max de Leeuw**, psychiater, Polikliniek Bipolaire Stoornissen, GGZ Rivierduinen Leiden en assistant professor Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).

### Correspondentieadres

Max de Leeuw, LUMC, afd. Psychiatrie B1-P,  
Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

E-mail: m.deleeuw@lumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-4-2021.

### Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(6):406-411

## COVID-19 en clozapine

Ten tijde van de huidige pandemie met het nieuwe coronavirus, kan het vóórkomen dat bloeddyscrasieën optreden bij een patiënt die clozapine gebruikt en geïnfecteerd raakt met SARS-CoV-2. Differentiaaldiagnostisch moet men dan niet alleen aan een hematologische bijwerking van clozapine als oorzaak denken, maar ook aan een veranderend bloedbeeld in het kader van de virale infectie. Bij een SARS-CoV-2-infectie wordt namelijk vaker een leukocytopenie geobserveerd (meestal veroorzaakt door een lymfocytopenie) dan een leukocytose (Mair e.a. 2020). Terpos e.a. (2020) observeerden bij één derde van de patiënten met COVID-19 een leukocytopenie.

Een verandering van het granulocytenaantal wordt zelden gezien, behalve een granulocytose bij een acuut respiratoir distresssyndroom en bij myocarditis, die beide als complicaties bij SARS-CoV-2-infectie kunnen optreden. Een granulocytopenie bij COVID-19 daarentegen is wel beschreven, maar wordt vooralsnog als uitzonderlijk beschouwd (Gee & Taylor 2021).

Er bestaat nog geen eenduidig advies over hoe te handelen bij een patiënt die clozapine gebruikt en een SARS-CoV-2-infectie doormaakt, waarbij het leukocytenaantal vermindert. Als duidelijk is dat de infectie leukocytopenie veroorzaakt, zou lithium het leukocytengetal kunnen verhogen. G-CSF kan in het geval van een clozapinegeïnduceerde agranulocytose de neutropene fase voor de patiënt verkorten door het stimuleren van de hematopoëse. Behandeling met G-CSF bij COVID-19 is echter niet wenselijk, vanwege het risico op verergering van de exuberante pro-inflammatoire respons die COVID-19 veroorzaakt (Nawar e.a. 2020; Taha e.a. 2020). Wel adviseert de richtlijn om bij ontsteking of koorts de dosering van clozapine te halveren (Clozapine Plus Werkgroep 2013). Ontstekingsmediatoren die bij koorts vrijkomen, remmen de cytochroom P450-1A2-metabo-

lisering van clozapine, waardoor tijdens een infectie de plasmaspiegels sterk kunnen stijgen (Cranshaw & Hari-kumar 2020; Tio e.a. 2021). Dit effect wordt nog versterkt wanneer patiënten (door de acute luchtweginfectie of de behandeling ervan) dienen te stoppen of te minderen met roken.

Wanneer de patiënt koortsvrij is en herstellende van de infectie, kan op geleide van de spiegels de oorspronkelijke dosering weer worden ingesteld. Vanwege de potentiële risico's die gepaard gaan met zowel het continueren als het staken van clozapine, is het van belang om de oorzaak van de leukopenie te verhelderen, zoals wij in de volgende casus beschrijven.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 52-jarige blanke vrouw, was ongeveer 20 jaar onder behandeling bij de polikliniek bipolaire stoornissen van GGZ Rivierduinen (Leiden) vanwege een schizoaffectieve stoornis. In het verleden was patiënte chronisch psychotisch, totdat zij 6 jaar geleden werd ingesteld op clozapine. Patiënte gebruikte dagelijks 125 mg, met een clozapinespiegel van 449 ng/ml. Naast clozapine gebruikte zij aripiprazol 10 mg, pantoprazol 40 mg en atropinedruppels sublinguaal.

In het najaar van 2020 meldde patiënte aan haar behandelaar dat ze de vorige dag positief was getest op SARS-CoV-2. Patiënte vertelde sinds 2 dagen klachten te hebben van koorts (tot 39,0 graden), hoesten, keelpijn, hoofdpijn en koude rillingen.

Psychiatrisch was patiënte vooralsnog onveranderd stabiel. Voor aanvullend onderzoek werd het bloedbeeld met differentiatie bepaald, alsook de spiegel van clozapine. Conform de richtlijn (Clozapine Plus Werkgroep 2013) werd diezelfde dag de dosering clozapine gehalveerd.

De uitslagen van het eerste bloedonderzoek (2 dagen na de positieve test) toonden een leukocytengetal van  $3,5 \times 10^9/l$ , granulocytengetal van  $2,4 \times 10^9/l$  en lymfocytengetal van  $1,0 \times 10^9/l$ . Laboratoriumonderzoek van 4 maanden eerder toonde toen nog een leukocytengetal van  $8,6 \times 10^9/l$ , waarvan  $6,7 \times 10^9/l$  granulocyten en  $1,4 \times 10^9/l$  lymfocyten. We concludeerden dat er sprake was van een lichte leukocytopenie door een verminderd aantal lymfocyten bij een normaal aantal neutrofiele granulocyten. Patiënte had sinds het begin van de clozapinebehandeling nooit eerder een clozapinegeïnduceerde leukocytopenie gehad. 5 dagen na het begin van de klachten vertelde patiënte dat ze aan de beterende hand was. Ze had geen koorts meer, maar ervoer nog een sterk verminderde inspanningstolerantie. Een tweede bloedonderzoek (8 dagen na de positieve test) toonde een verdere ontwikkeling van de leukocytopenie tot een leukocytenaantal van  $3,0 \times 10^9/l$  (figuur 1). De CRP-waarde was met 101,1 mg/l verhoogd, passend bij de infectie. Het absolute aantal granulocyten was nu  $2,0 \times 10^9/l$ , nog steeds binnen de normaalwaarden. Hoewel er geen klinische tekenen waren van myocarditis bepaalden we aanvullend de troponinwaarde; deze was niet verhoogd. De clozapinespiegel was met 830 ng/ml wel verhoogd, maar lag nog onder de toxische grens van 1000 ng/ml. Patiënte had geen klinische verschijnselen van een intoxicatie, zoals sedatie, speekselvloed, orthostase of een atactisch looppatroon. We besloten de clozapinespiegel wekelijks te controleren. 16 dagen na de positieve coronatest was patiënte nagenoeg klachtenvrij. De clozapinespiegel bleek nu adequaat te zijn (527 ng/ml) op basis van de gehalveerde dosering (62,5 mg/dag). Het bloedbeeld liet een stijging van het aantal neutrofiele granulocyten zien, terwijl het lymfocytenaantal nog verlaagd bleef. Vier weken na het begin van de klachten was patiënte voldoende hersteld om weer te gaan werken. Vermoeid-

heidsklachten waren als enig restverschijnsel van COVID-19 nog aanwezig.

De clozapinespiegel bleek bij de controle op de 16de dag verder te zijn gedaald tot 235 ng/ml – voor patiënte een subtherapeutische waarde – waarop we besloten de dosis van clozapine op te bouwen tot de voormalige dosering van 125 mg/dag.

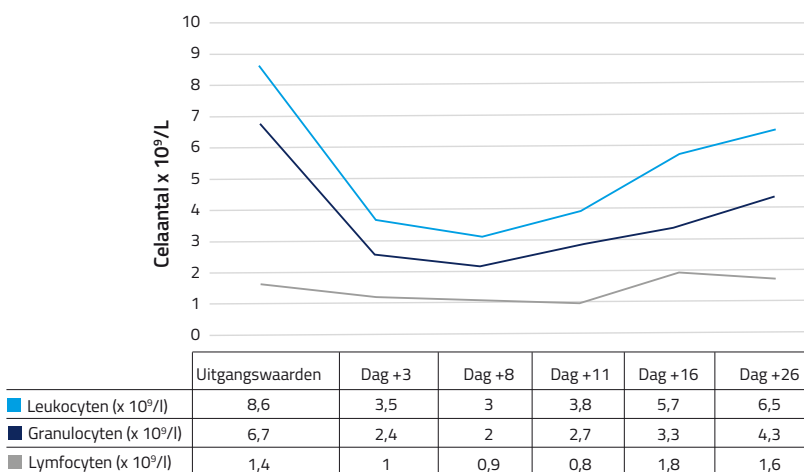
## BESPREKING

### Leukocytopenie en agranulocytose door clozapine

Het risico op het ontstaan van agranulocytose is het grootst in het eerste jaar van de behandeling met clozapine; 50-75% van de gevallen ontstaat in de eerste 18 weken van gebruik, 85-90% in het eerste jaar (Remington e.a. 2016). Gedurende de eerste 18 weken moet om deze reden het bloedbeeld wekelijks gecontroleerd worden en daarna eens per 4 weken (Clozapine Plus Werkgroep 2013). Na één jaar is het risico op het ontstaan van agranulocytose als bijwerking van clozapine vergelijkbaar met dat van andere antipsychotica (waarbij geen bloedbeeldcontroles zijn voorgeschreven) (Schulte 2006).

Bij onze patiënte, die al 5 jaar clozapine gebruikte, was het risico op agranulocytose daarom gering. Hoewel patiënte een leukocytopenie kreeg en aanvankelijk een daling van de lymfocyten gemeten werd, is mede daarom niet besloten om de clozapine te stoppen. De pathogenese van agranulocytose bij gebruik van clozapine is nog onduidelijk. De hypothese is dat clozapine-metabolieten specifiek voor granulocyten toxisch zijn (Gerson 1994), of een immuunrespons tegen granulocyten initiëren die resulteert in apoptose (Williams 2000), of een combinatie van beide.

**Figuur 1. Verloop van het totale aantal leukocyten, neutrofiele granulocyten en lymfocyten, in de dagen na de positieve PCR-test op SARS-CoV-2 bij patiënte A**



### Afwijkingen in het bloedbeeld bij COVID-19

Virale infecties kunnen zowel een leukocytopenie ( $< 4,0 \times 10^9/l$ ) als leukocytose ( $> 10,0 \times 10^9/l$ ) veroorzaken. Veruit in de meeste gevallen berust de leukocytopenie op een verlaagd aantal lymfocyten. In een recente meta-analyse over hematologische bevindingen bij COVID-19, werden percentages patiënten met een lymfocytopenie gerapporteerd van 67-85% (Terpos e.a. 2020). Uit verschillende meta-analyses is gebleken dat leukocytopenie geassocieerd is met een ernstig beloop van COVID-19 (Terpos e.a. 2020; Zhao e.a. 2020; Ou e.a. 2020).

Typisch voor COVID-19 is dat in de tweede week van de infectie een pro-inflammatoire cascade wordt geactiveerd (Aguilar e.a. 2020). Beschadigd longepitheel activeert en rekruteert massaal lymfocyten en andere ontstekingscellen naar de aangedane delen van het longweefsel. Ontstekingsmediatoren, onder andere de cytokines TNF-alfa, IL-1 en IL-6, zijn dan verhoogd in het bloed. Deze reactie (ook wel de hyperinflammatoire fase of de cytokinestorm genoemd) verergert de beschadiging in de longen (Leisman e.a. 2020). Het corresponderende klinische beeld is dat de patiënt toenemend kortademig wordt, de zuurstofsaturatie daalt en een ziekenhuisopname voor onder andere zuurstoftoediening en behandeling met steroïden geïndiceerd is. In het bloedbeeld wordt deze ontstekingsreactie gereflecteerd in een laag lymfocytengetal. Naast het hoge verbruik van de lymfocyten tijdens de infectie, heeft de cytokinestorm mogelijk ook een remmend effect op de functie en productie van nieuw geactiveerde lymfocyten (Chan e.a. 2020). Interpretatie van het gedifferentieerde bloedbeeld is daarmee essentieel: een leukocytopenie door een lymfocytopenie wijst op een infectie met SARS-CoV-2 en wordt niet veroorzaakt door gebruik van clozapine.

In het beloop van COVID-19 kan een lymfocytopenie wel gepaard gaan met een granulocytose (neutrofiele granulocyten  $> 9,0 \times 10^9/l$ ). De rol van granulocyten bij COVID-19 is één van de vele nog ondoorgegronde mechanismen in het beloop van de ziekte. In het algemeen is bekend dat neutrofiele granulocyten deel uitmaken van de eerste verdedigingslinie tegen virussen, maar dat ze ook als 'olie op het vuur' verantwoordelijk zijn voor de hyperinflammatoire reactie die zich in de longen voltrekt (hetgeen ook gebeurt bij andere virale infecties zoals influenza en hepatitis). Een granulocytopenie bij COVID-19 wordt echter zelden gezien.

In een recente retrospectieve studie bij patiënten die clozapine gebruiken met een SARS-CoV-2-infectie werd echter wel een significante daling van het aantal granulocyten gezien, hoewel het gemiddelde granulocytengetal binnen de referentiewaarden bleef (Gee & Taylor 2021). Bij 6 van de 56 patiënten in deze studie was er sprake van een granulocytopenie, van wie 4 patiënten clozapine moesten staken vanwege granulocytentallen tussen  $0,9$  en  $1,2 \times 10^9/l$ . Van deze patiënten herstelden 3 na herstel van de infectie hun clozapinegebruik

zonder dat dit gevolgen had voor hun aantal granulocyten. De vierde patiënt (sinds 67 dagen op clozapine; laagste granulocytentalaan  $0,5 \times 10^9/l$ ) herstelde de clozapine niet omdat de granulocytendaling door de behandelaar werd geduid als bijwerking van clozapine. Bij onze patiënte daalde het aantal granulocyten ook gedurende korte tijd, maar bleef het wel binnen de referentiewaarden.

### Relatie antipsychoticagebruik en (COVID-19-)pneumonie

Behalve de effecten die COVID-19 en clozapine afzonderlijk van elkaar op het bloedbeeld kunnen hebben, blijken er ook aanwijzingen te zijn voor een verhoogd risico op een ernstig beloop van COVID-19 bij patiënten die clozapine gebruiken (Reilev e.a. 2020; McKeigue e.a. 2021; Bitan e.a. 2021). Een verklaring wordt gezocht in het feit dat clozapine is geassocieerd met zowel een verhoogd risico op infectie, als het veroorzaken van ontsteking (Govind e.a. 2020; De Leon e.a. 2020). De mechanismen die hieraan ten grondslag liggen, zijn nog niet volledig opgehelderd.

### Ernstige gevolgen van stoppen met clozapine

Als patiënten moeten stoppen met clozapine kan dat een terugkeer van de eerdere psychotische symptomen tot gevolg hebben, in sommige gevallen gepaard gaande met agressiviteit en suicidaliteit. Het zijn juist deze symptomen waarvoor behandeling met clozapine bovengemiddeld effectief gebleken is (Clozapine Plus Werkgroep 2013).

De vaak snelle terugval in een psychose kan ook op moleculair niveau worden verklaard door 1. de zwakke binding van clozapine aan de dopamine-2-receptor en door 2. het wegvallen van de sterke anticholinerge werking van clozapine, wat onttrekkingsverschijnselen zoals agitatie, verwardheid, transpireren, maag-darmverschijnselen, hoofdpijn, transpireren en slapeloosheid kan veroorzaken. De kans op deze ontregelingen is bovendien groter wanneer plotseling met clozapine gestopt moet worden waardoor afbouwen niet mogelijk is, zoals in geval van een leukocytopenie of granulocytopenie/agranulocytose.

### Conclusie

In het beloop van het door SARS-CoV-2 veroorzaakte ziektebeeld COVID-19 wordt vaak een leukocytopenie gezien, die meestal wordt veroorzaakt door een daling van het aantal lymfocyten. Zelden wordt een granulocytopenie gezien, maar deze is wel beschreven. Op basis van de aanbeveling clozapine te stoppen bij een leukocytentalaan  $< 3,0 \times 10^9/l$  of een granulocytengetal van  $< 1,5 \times 10^9/l$  kan de behandelaar besluiten met het antipsychoticum te stoppen. De leukocytendaling wordt echter niet per definitie veroorzaakt door clozapine, maar kan ook het gevolg kan zijn van de virale infectie. De oorzaak van de leukocytopenie wordt bevestigd door het beloop. Herstel van COVID-19 gaat namelijk gepaard

met een spontane normalisering van het bloedbeeld. Onnodig stoppen met clozapine, zeker wanneer dat abrupt moet gebeuren, kan een ernstige psychotische decompensatie veroorzaken.

### Adviezen voor de praktijk

Wanneer een patiënt die clozapine gebruikt, is geïnfecteerd met SARS-CoV-2 (of symptomen ervaart die hieraan doen denken), monitor dan veranderingen in het bloedbeeld. Bepaal hiervoor zo snel mogelijk een volledig bloedbeeld met differentiatie. In het geval van koorts of een ontsteking; halveer tevens de dosering van clozapine en controleer de spiegel. Dit vanwege het risico op een sterke stijging van de clozapinespiegel (Cranshaw & Harikumar 2020; Tio e.a. 2021). Houd daarbij de conditie van de patiënt nauwlettend in de gaten, om eventuele tekenen van intoxicatie vroegtijdig te kunnen signaleren. Deze adviezen zijn in lijn met de consensus van Siskind e.a. (2020).

In het geval van een leukocytopenie met een verlaagd lymfocytengetal, waarbij het aantal granulocyten niet is verlaagd, is het veilig om clozapine te continueren (Gee e.a. 2020; NHS 2020). Een leukocytopenie op basis van een verlaagd lymfocytengetal past bij het beloop van COVID-19, waarbij de pro-inflammatoire respons op de virale infectie de waarschijnlijkste oorzaak is. Bij een granulocytopenie dient adequaat te worden gehandeld, zoals voorgeschreven bij gebruik van clozapine. Een SARS-CoV-2-infectie verandert niets aan dit beleid, waar het gaat om het nauwgezet volgen van afwijkende aantallen leukocyten en granulocyten. Omdat de granulocytopenie echter veroorzaakt kan worden door de infectie en niet door clozapine, is het te overwegen de ondergrens voor stoppen met clozapine te leggen bij een granulocytengetal van  $1,0 \times 10^9/l$  bij patiënten die al langer dan een half jaar clozapine gebruiken. Mocht staken van de clozapine noodzakelijk zijn, dan is intensieve, dagelijkse controle van het granulocytengetal aangewezen om snel duidelijk te krijgen of clozapine kan worden hervat als het aantal granulocyten niet verder daalt of herstelt.

### LITERATUUR

- Aguilar R, Hardigan P, Mayi B, Sider D, Piotrkowski J, Mehta J, e.a. current understanding of COVID-19 clinical course and investigational treatments. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 7555301.
- Bitan TD, Krieger I, Kridin K, Komantscher D, Scheinman Y, Weinstein O, e.a. COVID-19 prevalence and mortality among schizophrenia patients: a large-scale retrospective cohort study. *Schizophr Bull* 2021: sbab012.
- Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon V, Chan C, Lee A, e.a. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2428-46.
- Clozapine and blood dyscrasias in patients with coronavirus (COVID-19). Specialist Pharmacy Service (SPS), NHS; 2020.
- Clozapine Plus Werkgroep. Richtlijn voor het gebruik van clozapine. Versie 05-02-2013. <https://www.clozapinepluswerkgroep.nl/publicaties/richtlijn-voor-het-gebruik-van-clozapine/>.
- Cranshaw T, Harikumar T. COVID-19 infection may cause clozapine intoxication: case report and discussion. *Schizophr Bull* 2020; 46: 751.
- Gee S, Gaughran F, MacCabe J, Shergill S, Whiskey E, Taylor D. Management of clozapine treatment during the COVID-19 pandemic. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10: 2045125320928167.
- Gee S, Taylor D. COVID-19 infection causes a reduction in neutrophil counts in patients taking clozapine. *J Psychiatry Neurosci*. 2021; 46: E232-7.
- Gerson SL, Arce CY, Meltzer HY. N-desmethylclozapine: a clozapine metabolite that suppresses haemopoiesis. *Br J Haematol* 1994; 86: 555-61.
- Govind R, Fonseca de Freitas D, Pritchard M, Hayes R, MacCabe J. Clozapine treatment and risk of COVID-19 infection: retrospective cohort study. *Br J Psychiatry* 2020: 1-7.
- de Leon J, Ruan C, Verdoux H, Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatr*. 2020; 3: e100183.
- Leisman D, Ronner L, Pinotti R, Taylor M, Sinha P, Calfee C, e.a. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1233-44.
- Li X, Zhong X, Lu L, Zheng W, Wang S, Rao W, e.a. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med* 2019; 12: 1-12.
- Mair M, Singhavi H, Pai A, Singhavi J, Gandhi P, Conboy P, e.a. A meta-analysis of 67 studies with presenting symptoms and laboratory tests of COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020; doi: 10.1002/lary.29207.
- McKeigue P, Kennedy S, Weir A, Bishop J, McGurnaghan S, McAllister D, e.a. Relation of severe COVID-19 to polypharmacy and prescribing of psychotropic drugs: the REACT-SCOT case-control study. *BMC Med* 2021; 19: doi: 10.1186/s12916-021-01907-8.
- Meyer N, Gee S, Whiskey E, Taylor D, Mijovic A, Gaughran F, e.a. Optimizing outcomes in clozapine rechallenge following neutropenia: a cohort analysis. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: e1410-6.
- Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, e.a. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101-9.
- Nawar T, Morjaria S, Kaltsas A, Patel D, Perez-Johnston R, Daniyan AF, e.a. Granulocyte-colony stimulating factor in COVID-19: is it stimulating more than just the bone marrow? *Am J Hematol* 2020; 95: E210-3.
- Okhuisen-Pfeifer C, Ayhan Y, Lin BD, Eijk van K, Bekema E, Kool L, e.a. Genetic susceptibility to clozapine-induced agranulocytosis/neutropenia across ethnicities: results from a new cohort of Turkish and other Caucasian participants, and meta-analysis. *Schizophr Bull Open* 2020; 1: sgaa024.
- Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, e.a. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2020; 12: 175.
- Reilev M, Kristensen K, Pottegård A, Lund L, Hallas J, Ernst M, e.a. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol*. 2020; 49: 1468-81.
- Remington G, Lee J, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Hahn M, e.a. Clozapine's critical role in treatment resistant schizophrenia: ensuring both safety and use. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1103-203.
- Schulte PFJ. The risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory whiteblood cell monitoring. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 683-88.

- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine versus first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016; 209: 385-92.
- Siskind D, Honer W, Clark S, Correll C, Hasan A, Howes O, e.a. Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic. *J Psychiatry Neurosci* 2020; 45: 222-3.
- Taha M, Sharma A, Soubani A. Clinical deterioration during neutropenia recovery after G-CSF therapy in patient with COVID-19. *Respir Med Case Rep.* 2020; 31: 101231.
- Terpos E, Ntanasis Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis T, Politou M. e.a. Hematological findings and complications of COVID 19. *Am J Hematol* 2020; 95: 834-47.
- Tio N, Schulte PFJ, Martens HJM. Clozapine Intoxication in COVID-19. *Am J Psychiatry* 2021; 178: 123-7.
- Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Uetrecht JP, Park BK. Induction of metabolism-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 207-16.
- Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, e.a. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 131-5.

---

## SUMMARY

# Clozapine treatment and COVID-19: continue despite leukocytopenia and increase of clozapine serum levels

Clozapine is an antipsychotic with clozapine-induced agranulocytosis (CIA) as a rare, but potentially life-threatening side-effect, for which the white blood cell count and absolute neutrophil count are routinely monitored. Observed leukopenia may lead to more frequent monitoring, or even acute discontinuation of clozapine treatment. COVID-19 may cause deviating blood parameters such as leukopenia, and more exceptionally even granulocytopenia, just as clozapine does. In case of a SARS-CoV-2 infection and leukopenia, it is important to differentiate whether the reduced white blood cell count is caused by clozapine – in which case it needs to be stopped immediately – or as a consequence of infection with the coronavirus. In case of a mild leukopenia, based on a lymphopenia, clozapine can be safely continued with more frequent blood monitoring. Additionally, the dosage of clozapine should be reduced by half, due to the risk of a sudden increase of clozapine serum levels.