

COVID-19 en ernstige psychiatrische aandoeningen, in het bijzonder bij clozapinegebruik

S.R.T. Veerman, J.P.A.M. Bogers, D. Cohen, P.F.J. Schulte

Achtergrond De Clozapine Plus Werkgroep wordt veelvuldig advies gevraagd over maatregelen bij infectie met SARS-CoV-2 en over vaccinatie tegen COVID-19 bij patiënten die clozapine gebruiken.

Doel Informeren over risico's van infectie met SARS-CoV-2 bij patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening (EPA), schizofreniespectrumstoornis (SSS) en bij patiënten die clozapine gebruiken. Adviseren over controle van de clozapineplasmaspiegel en leukocyten met differentiatie bij COVID-19 en na vaccinatie, en over te nemen maatregelen.

Methode Literatuuronderzoek en casuïstiek.

Resultaten Patiënten met EPA en in het bijzonder met SSS hebben een verhoogd risico op infectie met SARS-CoV-2 met meer ziekenhuisopnames en hogere sterfte dan niet-psychiatrische patiënten. Patiënten met clozapine hebben mogelijk nog meer kans op besmetting. Bij een SARS-CoV-2-infectie kan de clozapineplasmaspiegel gevaarlijk stijgen en kunnen meestal lichte en kortstondige granulocytopenie en lymfocytopenie optreden, die doorgaans geen gevolg van behandeling met clozapine zijn.

Conclusie Bij COVID-19 is extra alertheid geboden bij mensen met EPA en vooral SSS. Bij clozapinegebruikers is bij COVID-19 dosisverlaging met de helft tot driekwart van de oorspronkelijke dosering aangewezen. Bij granulocytopenie moet men aan SARS-CoV-2 als oorzaak denken en niet meteen clozapine als veroorzaker aanmerken. Patiënten met EPA en zeker clozapinegebruikers behoren tot een risicogroep met een medische indicatie voor versnelde vaccinatie.

Tot op heden is weinig bekend over consequenties van de coronavirusziekte (COVID-19) door *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) voor de behandeling met clozapine en de veiligheid van vaccinatie daartegen.

In dit artikel vatten we, op basis van de beschikbare literatuur, de stand van zaken samen over het risico op COVID-19 en de prognose ervan bij mensen met een ernstige psychiatrische aandoening (EPA), een schizofreniespectrumstoornis (SSS), en in het bijzonder bij clozapinegebruik. Op basis daarvan formuleren we adviezen voor vaccinatie tegen COVID-19 bij deze patiëntengroepen en geven we adviezen voor clozapinegebruikers met (een vermoeden van) een infectie door SARS-CoV-2.

METHODE

We selecteerden relevante Engelstalige en Nederlandstalige literatuur over infectierisico, morbiditeit en mortaliteit bij COVID-19 en EPA, in het bijzonder SSS en clozapinegebruik. Daarvoor deden we een eerste selectie op basis van titel en samenvatting na een zoekopdracht met MeSH-zoektermen 'COVID-19' AND 'severe mental illness', 'COVID-19' AND 'schizophrenia' (16 april 2021) en 'COVID-19' AND 'clozapine' (4 juni 2021) in de databases PubMed, PsycINFO en Embase. Na bestudering van het volledige artikel selecteerden we alleen publicaties met vergelijkend cohortonderzoek over het risico op infectie met SARS-CoV-2 en de prognose bij de combinatie van COVID-19 en EPA/SSS, en zowel primair onderzoek naar

AUTEURS

Selene R.T. Veerman, psychiater, GGZ-team Alkmaar Centrum, GGZ Noord-Holland-Noord en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Jan P.A.M. Bogers, opleider psychiatrie, GGZ Rivierduinen en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Dan Cohen, psychiater, GGZ-team Heerhugowaard Centrum, GGZ Noord-Holland-Noord en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

P.F.J. (Raphael) Schulte, opleider psychiatrie, GGZ Noord-Holland-Noord en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Correspondentieadres

Dr. Selene R.T. Veerman, Oude Hoeverweg 10, 1816 BT Alkmaar.

E-mail: s.veerman@ggz-nhn.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-5-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(7/8):499-508

COVID-19 en clozapine alsook relevante opiniestukken met advies over behandeling, monitoring en vaccinatie van clozapinegebruikers tijdens de COVID-19-pandemie. Verder hebben wij ook ongepubliceerde casusbeschrijvingen opgenomen.

RESULTATEN

De zoekstrategie leverde in de drie databases 193 referenties op voor COVID-19 en EPA, 419 referenties voor COVID-19 en SSS en 141 referenties voor COVID-19 en clozapine. Hiervan werden 7 relevante artikelen over COVID-19 en EPA/SSS (tabel 1) en 14 artikelen over COVID-19 en clozapine geselecteerd. Verder werden

Tabel 1. Literatuuronderzoek naar COVID-19 en ernstige psychiatrische aandoeningen (EPA) en schizofreniespectrumstoornis (SSS)

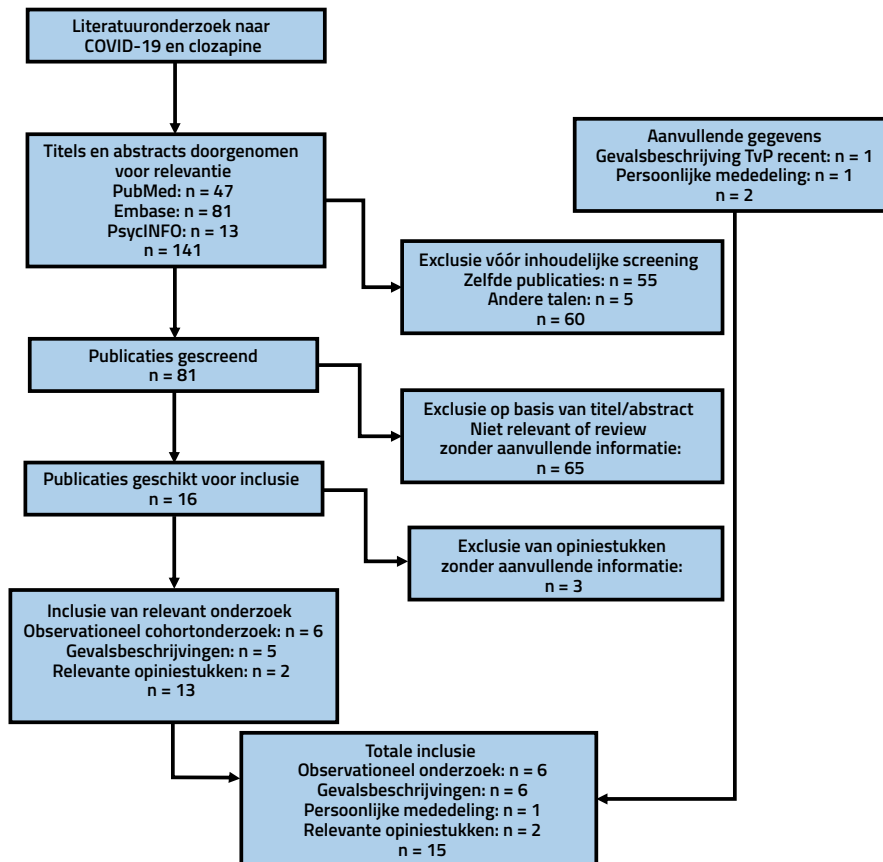
1STE AUTEUR, PUBLICATIEJAAR	META-ANALYSE	VERGELIJKEND COHORTONDERZOEK	OBSERVATIONEEL COHORTONDERZOEK	OPINIESTUK	INCLUSIE
Chen 2020		x			ja
De Hert 2020 ¹				x	nee
Fond 2020		x			ja
Jeon 2021		x			ja
Kozloff 2020 ¹				x	nee
Lee 2020 ²		x			nee
Li 2020		x			ja
Muruganandam 2020 ³			x		nee
Nemani 2021		x			ja
Novak 2020 ¹				x	nee
Toubasi 2021	x				nee
Tzur Bitan 2021		x			ja
Mazereel 2021 ¹				x	nee
Veerman 2020				x	nee
Wang 2021		x			ja
Warren 2020 ¹				x	nee
Zand 2021 ¹				x	nee

1. Opiniërende stukken werden geëxcludeerd.

2. Publicatie over een eerder, minder uitgebreid vergelijkend cohortonderzoek dan beschreven door Jeon e.a. (2021) werd geëxcludeerd.

3. Observatieel onderzoek naar het bewustzijn van de risico's van COVID-19 bij patiënten met EPA werd geëxcludeerd.

Figuur 1. Stroomdiagram van zoekstrategie voor literatuur over COVID-19 en clozapine



drie ongepubliceerde casusbeschrijvingen toegevoegd, die clozapinespecialist R. Laitman uit New York aan de werkgroep had gemeld (figuur 1).

Risico op en prognose bij COVID-19 en EPA en SSS

Infectierisico

We presenteren de belangrijkste uitkomsten van zeven vergelijkende cohortonderzoeken waarbij men patiënten met EPA en in het bijzonder SSS vergeleek met mensen zonder een psychiatrische diagnose in tabel 2. Een Amerikaans onderzoek met meer dan 61 miljoen patiënten toonde een vijf tot zeven keer verhoogd risico op infectie met SARS-CoV-2 bij een diagnose in het afgelopen jaar van een depressie, schizofrenie, ADHD of een bipolaire stoornis (Wang e.a. 2021). In een Koreaans onderzoek vond men alleen bij patiënten met SSS en niet bij andere psychiatrische aandoeningen een verhoogd risico op COVID-19 (Jeon e.a. 2021).

Opname in ziekenhuis en op ic

In twee onderzoeken vond men dat een ziekenhuisopname bij COVID-19 vaker noodzakelijk was bij patiënten met een recente psychiatrische diagnose (Wang e.a. 2021) dan wel schizofrenie (Tzur Bitan e.a. 2021). Alleen bij een onderzoek in Frankrijk vond men juist minder

opnames bij mensen met schizofrenie en COVID-19, wat volgens de onderzoekers samenhangt met het niet doorverwijzen naar een somatisch ziekenhuis van patiënten die opgenomen zijn in een psychiatrische instelling (Fond e.a. 2020).

Mortaliteit

Bijzonder verontrustend is dat men in alle zeven betreffende onderzoeken een verhoogde mortaliteit vond bij psychiatrische patiënten met COVID-19 (met een factor 1,3-3,3). Schizofrenie was, na leeftijd, ook na correctie voor vooraf bestaande somatische ziekten nog steeds de belangrijkste risicofactor voor sterfte bij COVID-19 (Nemani e.a. 2021). In dit onderzoek waren depressie of angststoornissen geen risicofactor voor verhoogde mortaliteit bij COVID-19.

COVID-19 en clozapinegebruik

Risico op COVID-19

Bij patiënten die clozapine gebruikten, werd in een Brits onderzoek een verhoogd risico op infectie met SARS-CoV-2 gevonden in vergelijking met patiënten met SSS die andere antipsychotica gebruikten (hazardratio 2,62) (Govind e.a. 2020). Na correctie voor geslacht, leeftijd, etniciteit, *body mass index* (BMI), roken en gebruik van de psychiatrische gezondheidszorg lag het risico bij

Tabel 2. Vergelijkend cohortonderzoek naar infectierisico, morbiditeit en mortaliteit bij COVID-19 en ernstige psychiatrische aandoening (EPA) en schizofreniespectrumstoornis (SSS) in vergelijking met de mensen zonder (E)PA

VERGELIJKEND COHORTONDERZOEK	N	LAND	POPULATIE	CONTROLEGROEP	RESULTAAT	CORRECTIE VOOR
RISICO OP INFECTIE MET SARS-COV-2						
Wang e.a. 2021	61.783.950	VS	ambulante en opgenomen patiënten met recente depressie schizofrenie ADHD bipolaire stoornis	algemene populatie zonder psychiatrische aandoening	AOR = 7,64 AOR = 7,34 AOR = 5,82 AOR = 5,72	leeftijd geslacht etniciteit somatische comorbiditeit
Jeon e.a. 2021	230.565 2.252 11.017	Korea	ambulante en opgenomen verzekerde patiënten met SSS stemmingsstoornis	verzekerden zonder psychiatrische aandoening	AOR = 1,50 AOR = 0,76	leeftijd geslacht somatische comorbiditeit comedicatie
COVID-19 GEASSOCIEERDE HOSPITALISATIE						
Wang e.a. 2021	61.783.950	VS	ambulante en opgenomen patiënten met een recente psychiatrische aandoening	algemene populatie zonder psychiatrische aandoening	27,4% vs. 18,6%	leeftijd geslacht etniciteit somatische comorbiditeit
Tzur Bitan e.a. 2021	51.078	Israël	ambulante en opgenomen patiënten met SSS	algemene populatie zonder psychiatrische aandoening	AOR = 1,88	leeftijd geslacht somatische comorbiditeit
COVID-19-GEASSOCIEERDE IC-OPNAME						
Fond e.a. 2020	50.750	Frankrijk	opgenomen patiënten met SSS < 55 jaar ≥ 65-80 jaar > 80 jaar	algemene populatie zonder EPA	AOR = 0,75 +14% -15% -6%	leeftijd
COVID-19-MORTALITEIT						
Wang e.a. 2021	61.783.950	VS	ambulante en opgenomen patiënten met een recente psychiatrische aandoening	algemene populatie zonder psychiatrische aandoening	8,5% vs. 4,7%	leeftijd geslacht etniciteit somatische comorbiditeit
Chen e.a. 2020	~860.000	Groot-Brittannië	algemene populatie > 70 jaar patiënten met EPA 40-60 jaar	algemene populatie	verhoogde mortaliteit verhoogde mortaliteit	etniciteit
Jeon e.a. 2021	230.565 11.017	Korea	ambulante en opgenomen verzekerde patiënten met een psychiatrische aandoening stemmingsstoornis	verzekerden zonder psychiatrische aandoening	AOR = 1,99 AOR = 2,33	leeftijd geslacht somatische comorbiditeit comedicatie
Li e.a. 2020	1.685	VS	opgenomen patiënten met een psychiatrische aandoening	opgenomen patiënten zonder psychiatrische aandoening	AHR = 1,50	leeftijd geslacht etniciteit somatische comorbiditeit
Fond e.a. 2020	50.750	Frankrijk	opgenomen patiënten met SSS opgenomen patiënten met SSS ≥ 65-80 jaar	algemene populatie zonder EPA	AOR = 1,30 +8%	leeftijd

Tabel 2. Vergelijkend cohortonderzoek naar infectierisico, morbiditeit en mortaliteit bij COVID-19 en ernstige psychiatrische aandoening (EPA) en schizofreniespectrumstoornis (SSS) in vergelijking met de mensen zonder (E)PA (vervolg)

VERGELIJKEND COHORTONDERZOEK	N	LAND	POPULATIE	CONTROLEGROEP	RESULTAAT	CORRECTIE VOOR
Tzur Bitan e.a. 2021	51.078	Israël	ambulante en opgenomen patiënten met SSS	algemene populatie zonder psychiatrische aandoening	AOR = 3,27	leeftijd geslacht somatische comorbiditeit
Nemani e.a. 2021	7.348 75	VS (New York)	ambulante en opgenomen patiënten met SSS	ambulante en opgenomen positief geteste patiënten voor SARS-CoV-2	AOR = 2,67	leeftijd geslacht somatische comorbiditeit

N: totaal aantal; AOR: aangepaste oddsratio; AHR: aangepaste hazardratio; ic: intensive care.

clozapinegebruik weliswaar lager (hazardratio 1,76), maar nog steeds beduidend boven dat van patiënten die andere antipsychotica gebruikten.

Risico op clozapine-intoxicatie

Enkele casussen zijn gepubliceerd van clozapine-gebruikers met COVID-19 en een clozapine-intoxicatie (Cranshaw & Harikumar 2020; Dotson e.a. 2020; Laitman 2021; Tio e.a. 2021) (tabel 3). Bloedspiegelstijging van clozapine, soms leidend tot intoxicatie, is bij een ontstekingsreactie een bekend fenomeen dat verklaard wordt door cytokines die het enzym CYP1A2 van het cytochroom P450-systeem remmen (Tio e.a. 2021). Om deze reden geeft de Clozapine Plus Werkgroep bij klachten als hoesten, koorts, rillingen, pijnlijke keel of andere griepachtige symptomen drie adviezen.

- Ten eerste adviseert de werkgroep om urgent een bloedbeeld te laten bepalen.
- Ten tweede geeft de groep het advies om de patiënt direct te onderzoeken – desnoods via beeldbellen – met speciale aandacht voor symptomen van een clozapine-intoxicatie, zoals sedatie, speekselvloed, ataxie en orthostase. Dotson e.a. (2020) beschrijven het vóórkomen van insulden, ileus en delier als complicaties bij een clozapine-intoxicatie tijdens een infectie met SARS-CoV-2.
- Ten derde adviseert de werkgroep om de clozapine-spiegel te bepalen en halvering van de dosis te overwegen en, bij duidelijke intoxicatieverschijnselen, zeker uit te voeren (Tio e.a. 2021; Siskind e.a. 2020). Deze halvering van de dosis is gebaseerd op meerdere factoren, zoals de ontstekingsreactie met remming van

Tabel 3. Gevalsbeschrijvingen over clozapine-intoxicatie bij COVID-19

GEVALS-BESCHRIJVINGEN	N	M/V	KLINISCHE SYMPTOMEN	LYMFOCYTEN (X 10 ⁹ /L)	NEUTROFIELE GRANULOCYTEN (X 10 ⁹ /L)	CLOZAPINEPLASMAWAARDES (µg/L)		
						BASELINE	COVID-19	NA INFECTIE
Cranshaw e.a. 2020	1	1/0	hypersalivatie slaperigheid, myoclonus	0,76*	1,26*	nv	730	nv
Dotson e.a. 2020	3	1/2	verwardheid ileus delier	nv	1,10*	106	1360	nv
				nv	14,97	nv	1060	nv
					2,20	458	2154	nv
Laitman 2021	2	1/1	bewusteloosheid geen symptomen	nv	0,99	600	950	620**
				nv	0,60	<50	nv	<50***
Smits e.a. 2021	1	0/1	koorts, rillingen, hoofdpijn, hoesten, keelpijn	0,80*	2,00	449	830	527**
Tio e.a. 2021	1	1/0	ataxie, tremor lethargie, echolalie	nv	nv	553	1813	583

N: totaal aantal; M/V: man-vrouwverhouding; nv: niet vermeld.

*lymfocytopenie (< 1,5 x 10⁹/l) en granulocytopenie (< 2,0 x 10⁹/l) waren van voorbijgaande aard.

**na halvering van de dosis clozapine.

***na herstart met de gehalveerde dosis clozapine.

Tabel 4. Beloop totaal aantal leukocyten, neutrofiele granulocyten en lymfocyten bij clozapinegebruikers met COVID-19

OBSERVATIONEEL N COHORTONDERZOEK EN GEVALSBESCHRIJVING	M/V		ETNICITEIT				BEN LEUKOCYTEN (X 10 ⁹ /L)				NEUTROFIELE GRANULOCYTEN (X 10 ⁹ /L)			LYMFOCYTEN (X 10 ⁹ /L)					
	BLANK CARIB.	AFR.	AZIATISCH	OVERIG	BL	1 ^{STE}	2 ^{DE}	3 ^{DE}	BL	1 ^{STE}	2 ^{DE}	3 ^{DE}	BL	1 ^{STE}	2 ^{DE}	3 ^{DE}			
						WK	WK	WK		WK	WK	WK		WK					
Gee & Taylor (2020) ¹	13	4/9	4	8	1	-	2	7,8	6,4	8,5	nv	4,8	4,2	5,7	nv	nv	nv		
Bonaccorso e.a. (2021) ¹	10	7/3	3	5	2	-	1	5,6	6,0	7,5	nv	5,2	4,1	5,3	nv	nv	nv		
Gee & Taylor (2021) ¹	56	36/20	20	24	8	4	5	7,4	5,8	7,4	nv	4,7	3,8	4,7	nv	2,0	1,4	1,9	
Smits e.a. (2021) ²	1	0/1	1	-	-	-	-	8,6	3,5	3,0	5,7	6,7	2,4	2,0	3,3	1,4	1,0	0,9	1,8

1: Observationeel cohortonderzoek

2: Gevalsbeschrijving

N: totaal aantal; M/V: man-vrouwverhouding; BEN: benigne etnische neutropenie; Afr.Carib.: Afro-Caraïbisch; BL: baseline (uitgangswaarde); WK: week; nv: niet vermeld.

CYP1A2 door cytokines, vermindering en/of stoppen met roken bij luchtweginfecties en/of bij een ziekenhuisopname en, indien van toepassing, behandeling met CYP-remmende antibiotica (o.a. ciprofloxacine). De clozapinedosering dient gehalveerd te blijven totdat de patiënt drie dagen koortsvrij is (Siskind e.a. 2020). Hierna kan men stapsgewijs clozapine weer geleidelijk opbouwen tot de oorspronkelijke dosering, zoals die voorafgaande aan COVID-19 was. In twee gevalsbeschrijvingen bij een COVID-19-geïnduceerde clozapine-intoxicatie bleek halvering van de clozapinedosis adequaat om de clozapinespiegel voldoende te verlagen (Laitman 2021; Smits e.a. 2021).

Bij het ontbreken van intoxicatieverschijnselen is voortzetting van de behandeling met clozapine met controle van bloedbeeld en klinisch beeld op intoxicatieverschijnselen op een veilige manier mogelijk bij infectie met SARS-CoV-2 (Boland & Dratcu 2020; Siskind e.a. 2020; Smits e.a. 2021).

Een complicerende factor hierbij kan zijn dat infectie met SARS-CoV-2 tot grotere stijging van de clozapinespiegel kan leiden dan andere respiratoire infecties (Tio e.a. 2021), wat verklaard kan worden door een sterkere ontstekingsreactie (cytokinestorm). Verlaging van de clozapinedosis met driekwart of geheel stoppen is een overweging bij een cytokinestormsyndroom bij opgenomen patiënten met een COVID-19-pneumonie (Cron 2021).

Bloedbeeld bij COVID-19

In enkele kleine cohortonderzoeken en casusbeschrijvingen zijn bij clozapinegebruikers die COVID-19-positief getest waren de aantallen leukocyten, neutrofiele granulocyten en lymfocyten voor, tijdens en na infectie met SARS-CoV-2 in kaart gebracht (Gee & Taylor 2020; 2021; Bonaccorso e.a. 2021; Smits e.a. 2021) (tabel 4). Zowel COVID-19-geïnduceerde granulocytopenie (< 2,0 x 10⁹/l) als lymfocytopenie (< 1,5 x 10⁹/l) was meestal licht en van voorbijgaande aard en herstelde binnen enkele

dagen tot normale waarden. Bij twee patiënten werd clozapine gecontinueerd bij een lichte granulocytopenie (1,5-2,0 x 10⁹/l) (Gee & Taylor 2020; 2021).

Bij vier patiënten werd clozapine echter vanwege de ontstane granulocytopenie (1,0-1,5 x 10⁹/l) gestaakt. Een opvallende bevinding was dat drie van deze vier patiënten langer dan zes maanden waren ingesteld op clozapine zonder eerdere granulocytopenie. Bij deze drie patiënten herstelde het aantal neutrofiele granulocyten binnen twee weken na de positieve test op COVID-19 en kon clozapine worden herstart zonder opnieuw optreden van een granulocytopenie. De vierde patiënt, die nog slechts 67 dagen clozapine had gebruikt, kreeg een ernstige granulocytopenie (0,5 x 10⁹/l), die geduid werd als bijwerking van clozapine. Na herstel werd clozapine niet opnieuw voorgeschreven.

Een andere clozapinegebruiker met COVID-19 kreeg een granulocytopenie (0,99 x 10⁹/l) waarbij onder strikte controle van het bloedbeeld en bij additie van lithium 300 mg per dag clozapine werd gecontinueerd (Laitman, persoonlijke mededeling 2021). Na drie dagen additie van lithium 300 mg waren granulocyten geheel hersteld en werd lithium gestaakt.

Bij een tweede casus met een nog lager aantal neutrofiele granulocyten (0,6 x 10⁹/l) besloot Laitman wel om clozapine te staken en 450 mg lithium toe te voegen. Na 10 dagen was het aantal granulocyten hersteld tot 3,0 x 10⁹/l en werd clozapine voorzichtig herstart met de helft van de oorspronkelijke dosis, terwijl 450 mg lithium werd gecontinueerd.

De resultaten van deze observationele cohortonderzoeken en gevalsbeschrijvingen wijzen erop dat lichte granulocytopenie in de acute fase van een SARS-CoV-2-infectie kan vóórkomen. Deze lijkt in het algemeen eerder het gevolg van de virale infectie dan van het gebruik van clozapine gezien het moment van ontstaan in de tijd. Virale infecties zijn algemeen geassocieerd met granulocytopenie. De behandelaar moet daarom een lichte granulocytopenie tijdens COVID-19 niet zonder meer

Tabel 5. Complicaties en beloop van opgenomen clozapinegebruikers met COVID-19

GEVALS- BESCHRIJVING(EN)	N M/V		ETNICITEIT			BEN RISICOFACOR				COMPLICATIE				RESULTAAT		
			BLANK	AFR. CARIB.	AZIA- TISCH	DM	HT	COPD	ROKER	DELIER	PNEU- MONIE	LONG- EMBOLIE	ONT- SLAG	VERLENGDE OPNAME	OVER- LEDEN	
Butler e.a. 2020	8	3/5	5	3	0	nv	7	3	4	6	6	4	0	2	3	3
Llesuy & Sidelnik 2020	1	0/1	nv	nv	nv	nv	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1

N: totaal aantal; M/V: man-vrouwverhouding; BEN: benigne etnische neutropenie; Afr.Carib.: Afro-Caraïbisch; DM: diabetes mellitus; HT: hypertensie; COPD: chronische obstructieve pulmonaire ziekte; nv: niet vermeld.

aan de clozapine toeschrijven. Om onterecht staken van clozapine met het risico van een psychotische terugval te voorkomen, dient de virusinfectie als oorzaak van de granulocytopenie overwogen te worden.

Complicaties bij COVID-19

Pneumonie

Sommigen veronderstellen bij clozapine een verhoogd risico op een aspiratiepneumonie door een verminderde slikreflex, sedatie en speekselvloed (hypersalivatie), met name als de ontsteking bij de SARS-CoV-2-infectie een toxische clozapinespiegel veroorzaakt (De Leon e.a. 2020). Een pneumonie verslechtert uiteraard de conditie bij COVID-19 in ernstige mate. In een retrospectieve casusbeschrijving van acht clozapinegebruikers kregen vier patiënten een pneumonie en was bij twee van de

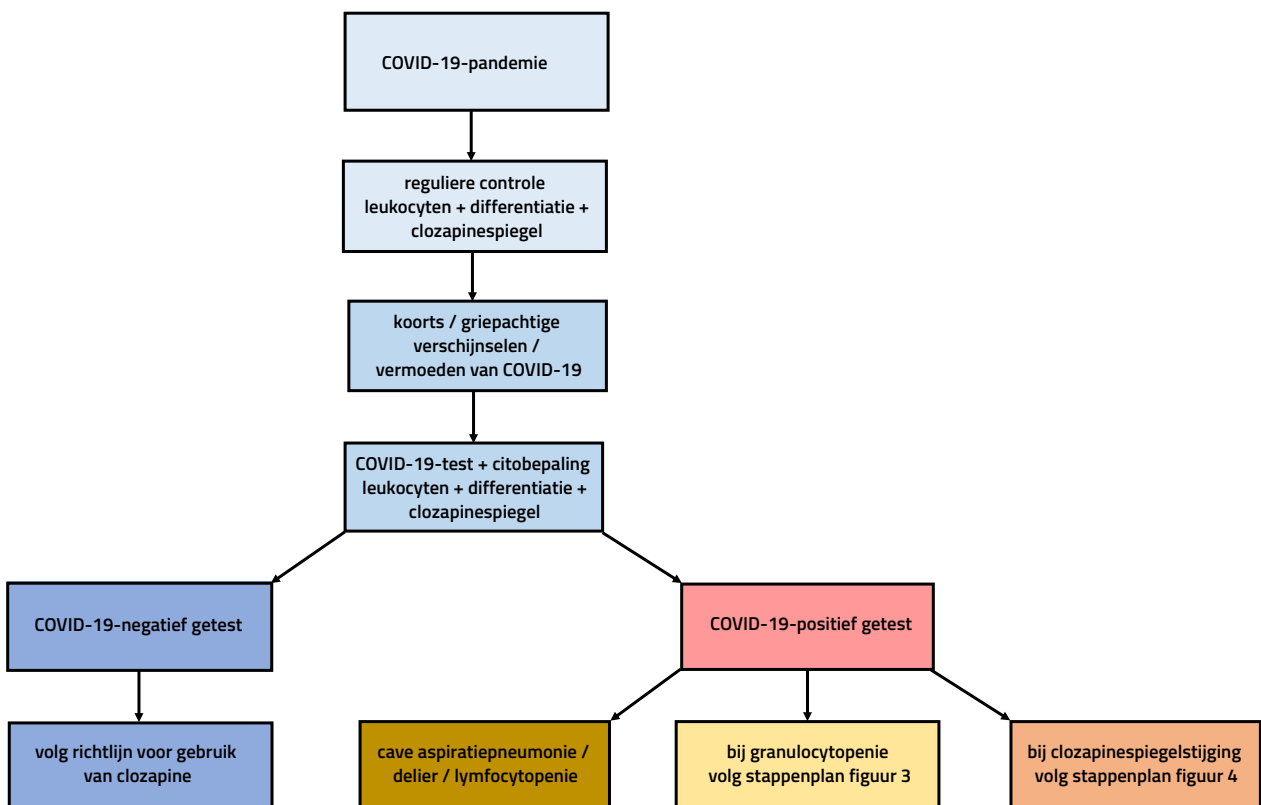
drie patiënten die overleden COVID-19-pneumonie de doodsoorzaak (Butler e.a. 2020) (tabel 5).

In een andere casusbeschrijving zocht een 50-jarige vrouw die clozapine gebruikte pas na twee weken griepachtige verschijnselen medische hulp; zij had een pneumonie en hypoxie en werd opgenomen op de intensive care. Clozapine werd gecontinueerd zonder bloedspiegelcontrole en zij overleed na 6 dagen aan een longembolie (Llesuy & Sidelnik 2020).

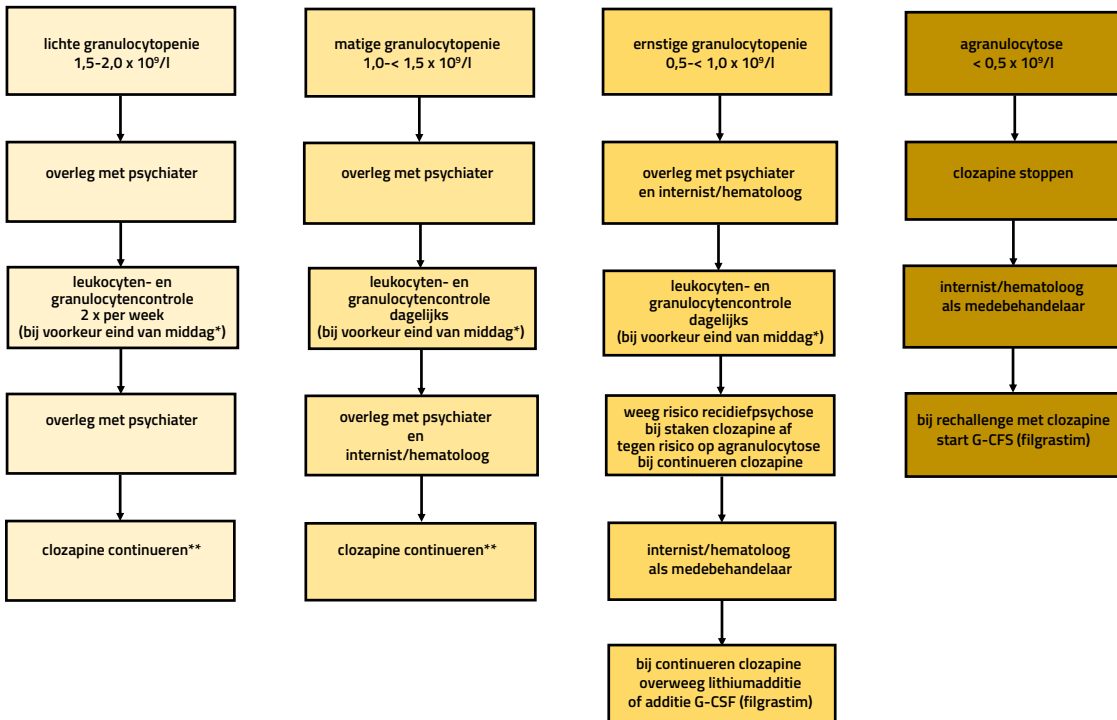
Delier

Het delier is een belangrijke complicatie na infectie met SARS-CoV-2 bij clozapinegebruik: maar liefst zes van de acht (driekwart van deze zeer kleine en selecte groep) beschreven clozapinegebruikers met COVID-19 kregen een delier (Butler e.a. 2020) (tabel 5).

Figuur 2. Stappenplan bij koorts, griepachtige verschijnselen of vermoeden van COVID-19 tijdens de COVID-19-pandemie



Figuur 3. Stappenplan bij het optreden van daling van neutrofiële granulocyten bij clozapine-gebruik bij infectie met SARS-CoV-2



*Door dagschommeling zijn leukocytenwaarden in de ochtend het laagst, aan eind van de middag het hoogst.

**Granulocytopenie is niet dosisafhankelijk en wordt derhalve niet gunstig beïnvloed door dosisverlaging.

Nota bene:

1. Hoewel voor de risico-inschatting van de agranulocytose telling van het aantal neutrofiële granulocyten voldoende is, eist de Nederlandse registratietekst ook telling van het totaal aantal leukocyten.
2. Bij COVID-19 doet zich een ander probleem voor: de daarbij frequent vóórkommende lymfocytopenie veroorzaakt een leukocytendaling, soms treedt een daling op van neutrofiële granulocyten, die meestal van lichte aard is.
3. Het stappenplan richt zich uitsluitend op het aantal neutrofiële granulocyten, de enige soort leukocyten die bij clozapine van belang is.
4. Het stappenplan geeft de grenswaarden van de granulocyten aan, waarbij volgens de Nederlandse registratietekst de clozapine gestaakt moet worden, terwijl gebruik van clozapine volgens het stappenplan nog kan worden voortgezet. Omdat hierbij sprake is van afwijking van de registratietekst betreft dit officieel offlabelgebruik van clozapine.

COVID-19-vaccinatie

Selectie voor vaccinatie

De Gezondheidsraad geeft aan mensen boven de 60 jaar voorrang bij de vaccinaties omdat de sterfte in deze leeftijdsgroep 2,5 tot 5 keer hoger is dan bij jongere mensen. De extra sterfte van mensen met EPA en in het bijzonder SSS door COVID-19 ligt bijna in dezelfde orde van grootte. In Nederland heeft het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), na kennisname van deze verhoogde risico's, besloten om uitsluitend intramurale patiënten met EPA vervroegd te laten vaccineren. Extramurale patiënten met EPA, in het bijzonder met SSS, behoren niet tot de doelgroep met een medische indicatie. Pogingen om vanuit de ggz in samenwerking met huisartsen mensen met SSS met voorrang te laten vaccineren, zijn gestrand omdat huisartsen zich strikt aan de RIVM-richtlijn dienen te houden en de ggz

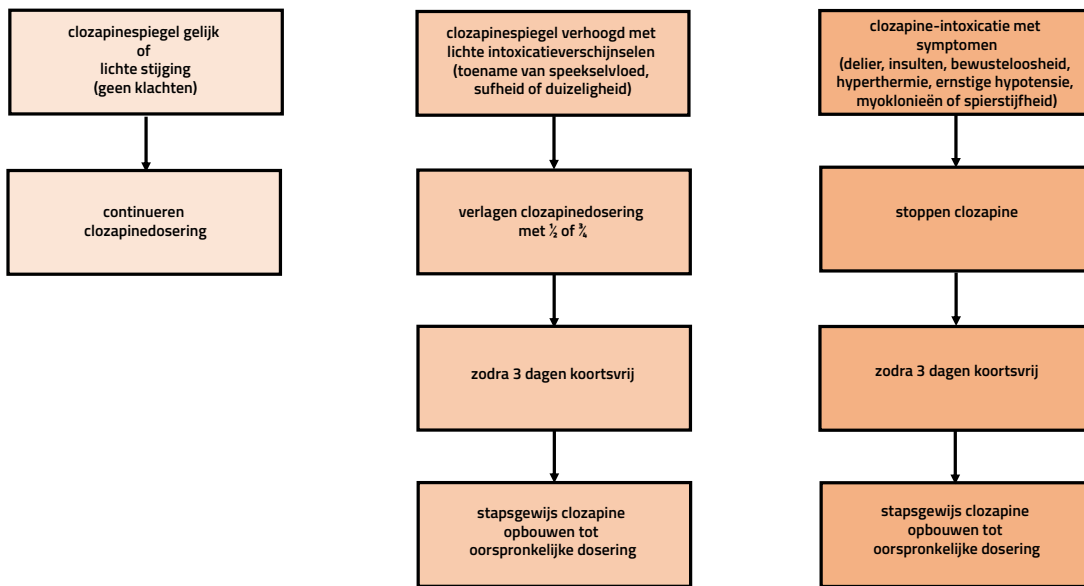
niet zelfstandig vaccins kan aanvragen voor ambulante patiënten.

Risico van vaccinatie

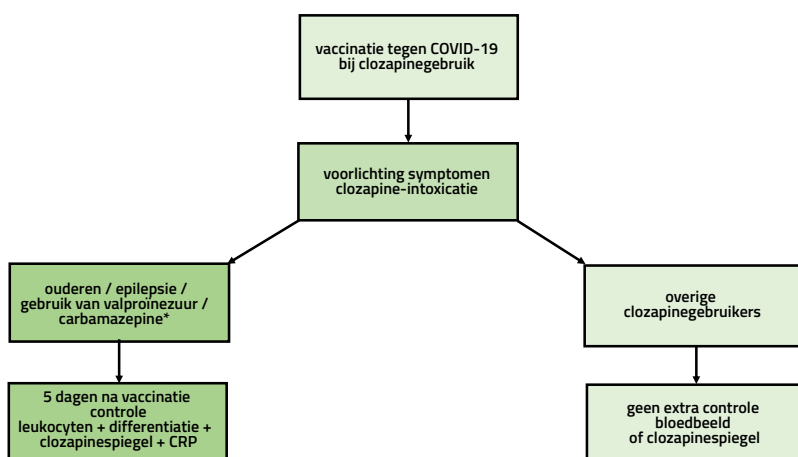
Het influenzavaccin heeft geen effect op de clozapinespiegel of metaboliëten van clozapine (Raaska e.a. 2001). Net als bij vaccinatie tegen influenza bestaan tot op heden geen aanwijzingen dat vaccinatie tegen COVID-19 voor patiënten met EPA en/of SSS meer risico op bijwerkingen heeft dan voor de algemene bevolking. Er zijn geen aanwijzingen dat vaccinatie tegen COVID-19 bij clozapinegebruikers het risico op agranulocytose verhoogt of via inflammatie invloed zal hebben op de clozapinespiegel.

Vanwege de genoemde extra risico's van COVID-19 voor clozapinegebruikers zijn wij van mening dat zij juist een extra sterke en urgente indicatie hebben voor vaccinatie tegen SARS-CoV-2 (Silva e.a. 2020). Dit virus is aanzien-

Figuur 4. Stappenplan bij stijging van de clozapinespiegel als gevolg van infectie en koorts



Figuur 5. Adviezen t.a.v. monitoring na vaccinatie tegen COVID-19 bij clozapinegebruik



*Bij ouderen is er een verhoogde kans op een afwijkende immunrespons, bij epilepsie is er een verhoogde kans op epileptische aanvallen wanneer clozapinespiegelstijging optreedt en valproïnezuur en carbamazepine kunnen leukocytopenie of granulocytopenie induceren.

lijkt gevaarlijker dan de vaccinatie, wat moge blijken uit het feit dat sinds de aanvang van vaccinatie van clozapinegebruikers tot op heden slechts één enkele casus met een gecompliceerd beloop na COVID-19-vaccinatie is beschreven (Thompson e.a. 2021). Bij deze patiënt ontstond vier dagen na toediening van het BioNTech/Pfizer-vaccin tegen COVID-19 een clozapine-intoxicatie en een lichte, voorbijgaande daling van lymfocyten, waarbij geen causaal verband kon worden aangetoond tussen vaccinatie en de verhoogde clozapinespiegel.

Adviezen voor de praktijk

Extra alertheid

Patiënten met EPA en SSS zijn zich veelal niet bewust

van de hogere risico's door SARS-CoV-2 en bovendien zijn zij vaak niet in staat zichzelf adequaat te monitoren en hulp te zoeken. Wij raden aan om patiënten met EPA voor te lichten over hun verhoogd risicoprofiel voor COVID-19 teneinde hen te motiveren het maximale te doen om infectie te voorkomen.

Monitoring

Bij COVID-19 en na COVID-19-vaccinatie dient men patiënten die clozapine gebruiken zorgvuldig te monitoren. In **figuur 2** bieden we concrete handvatten bij het optreden van koorts, griepachtig verschijnselen en vermoeden van COVID-19. Een door clozapine geïnduceerde agranulocytose is moeilijk te onderscheiden van klachten gerelateerd aan infectie met SARS-CoV-2.

Om onnodig stoppen van clozapine te voorkomen, is het van belang om te onderkennen hoe zeldzaam dit is, zeker bij een langdurige behandeling met clozapine (Schulte 2006). Het risico op agranulocytose ligt na het eerste half jaar van de behandeling met clozapine, afhankelijk van het land en het onderzochte cohort, tussen 0,37 en 0,70/1000 patiëntjaren en na het eerste jaar tussen 0,11 en 0,59/1000 patiëntjaren.

Figuur 3 en 4 tonen een stappenplan bij het optreden van granulocytopenie en stijging van de clozapinespiegel bij infectie met SARS-CoV-2.

Figuur 5 laat zien hoe alleen bij extra kwetsbare patiënten extra controle van het bloedbeeld, de clozapinespiegel en C-reactieve proteïne (CRP) kan worden overwogen na vaccinatie tegen COVID-19.

DISCUSSIE

De reikwijdte van onze bevindingen wordt beperkt door het relatief kleine aantal vergelijkende en observatoire cohortonderzoeken en gevalbeschrijvingen. Daar staat echter tegenover dat alle bevindingen in dezelfde richting wijzen – namelijk van verhoogde morbiditeit en mortaliteit – en passen bij de slechtere somatische gezondheid en kortere levensverwachting van de genoemde patiëntengroepen.

Wij vinden het daarom onverantwoord om meer publicaties af te wachten totdat meer zekerheid is verkregen, omdat het aannemelijk is dat in de tussenliggende tijd extra sterfte bij hen zal optreden. Wij pleiten daarom nu al samen met een snel groeiend aantal internationale deskundigen voor prioritering van patiënten met EPA en met name SSS en clozapinegebruik bij de vaccinatie tegen COVID-19.

CONCLUSIE

Ons literatuuronderzoek wijst erop dat patiënten met EPA en vooral SSS een verhoogd risico op infectie met SARS-CoV-2 hebben, met tevens een ernstiger beloop, blijkend uit twee keer zo veel ziekenhuisopnames, meer complicaties en twee- tot driemaal verhoogde sterfte. Clozapinegebruikers hebben bovendien bij COVID-19 een verhoogd risico op veelal voorbijgaande, viraal veroorzaakte lymfocytopenie en granulocytopenie, maar veel belangrijker, op clozapine-intoxicatie, pneumonie en delier.

LITERATUUR

Boland X, Dratcu L. Clozapine in the time of COVID-19. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020; 18: 450-3.
Bonaccorso S, Ricciardi A, Ouabbou S, Theleritis C, Ross-Michealides A, Metastasio A, e.a. Clozapine, neutropenia and Covid-19: should clinicians be concerned? 3 months report. *Brain Behav Immun Health* 2021; 13: 100212.

Butler M, Bano F, Calcia M, McMullen I, Sin Fai Lam CC, Smith LJ, e.a. Clozapine prescribing in COVID-19 positive medical inpatients: a case series. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10: 2045125320959560.
Chen S, Jones PB, Underwood BR, Moore A, Bullmore ET, Banerjee S, e.a. The early impact of COVID-19 on mental health and community physical health services and their patients' mortality in Cambridgeshire and Peterborough, UK. *J Psychiatr Res* 2020; 131: 244-54.
Cranshaw T, Harikumar T. COVID-19 infection may cause clozapine intoxication: case report and discussion. *Schizophr Bull* 2020; 46: 75.
Cron RQ. COVID-19 cytokine storm: targeting the appropriate cytokine. *Lancet Rheumatol* 2021; S2665-9913(21)00011-4.
De Leon J, Ruan C-J, Verdoux H, Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatry* 2020; 33: e100183.
Dotson S, Hartvigsen N, Wesner T, Carbary TJ, Fricchione G, Freudenreich O. Clozapine toxicity in the setting of COVID-19. *Psychosomatics* 2020; 61: 577-578.
Fond G, Pauly V, Leone M, Llorca PM, Orleans V, Loundou A, e.a. disparities in intensive care unit admission and mortality among patients with schizophrenia and COVID-19: a national cohort study. *Schizophr Bull* 2020; 47: 624-34.
Gee S, Taylor D. The effect of COVID-19 on absolute neutrophil counts in patients taking clozapine. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10: 1-5.
Gee S, Taylor D. COVID-19 infection causes a reduction in neutrophil counts in patients taking clozapine. *J Psychiatry Neurosci* 2021; 46: E232-7.
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; doi: 10.1192/bjp.2020.151.
Jeon HL, Kwon JS, Park SH, Shin JY. Association of mental disorders with SARS-CoV-2 infection and severe health outcomes: nationwide cohort study. *Br J Psychiatry* 2021; doi: 10.1192/bjp.2020.251.
Li L, Li F, Fortunati F, Krystal JH. Association of a prior psychiatric diagnosis with mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2023282.
Llesuy JR, Sidelnik SA. Death from COVID-19 in a patient receiving clozapine: factors involved and prevention strategies to consider. *Prim Care Companion CNS Disord* 2020; 22: 20I02699.
Nemani K, Li C, Olfson M, Blessing EM, Razavian N, Chen J, e.a. Association of psychiatric disorders with mortality among patients with COVID-19. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 380-6.
Raaska K, Raitasuo V, Neuvonen PJ. Effect of influenza vaccination on serum clozapine and its main metabolite concentrations in patients with schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 705-8.
Schulte PFJ. The risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 683-8.
Silva E, Gee S, Smith S, Gaughran, F. Clozapine and COVID-19. *BJPsych Bull* 2020; 44: 179-80.
Siskind D, Honer WG, Clark S, Correll CU, Hasan A, Howes O, e.a. Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic. *J Psychiatry Neurosci* 2020; 45: 45-4-200061.
Smits F, Bogers JPAM, De Leeuw M. Clozapinebehandeling en COVID-19: doorgaan ondanks leukocytopenie en spiegelstijging. *Tijdschr Psychiatr* 2021; 63: 406-11.
Tio N, Schulte PFJ, Martens HJM. Clozapine intoxication in COVID-19. *Am J Psychiatry* 2021; 178: 123-7.
Thompson D, Delorme CM, White RF, Honer WG. Elevated clozapine levels and toxic effects after SARS-CoV-2 vaccination. *J Psychiatry Neurosci* 2021; 46: E210-1.
Tzur Bitan D, 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.
Wang Q, Xu R, Volkow ND. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States. *World Psychiatry* 2021; 20: 124-30.

SUMMARY

COVID-19 and severe mental illness, especially in clozapine use

S.R.T. Veerman, J.P.A.M. Bogers, D. Cohen, P.F.J. Schulte

Background The Clozapine Plus Working Group is frequently consulted for advice on measures in case of infection with SARS-CoV-2 and on vaccination against COVID-19 in patients receiving clozapine.

Aim Inform about risks of infection with SARS-CoV-2 in patients with severe mental illness (SMI), patients with schizophrenia spectrum disorders (SSD), and patients treated with clozapine. Advise on monitoring of clozapine plasma levels and white blood cell count and differential in COVID-19 and after vaccination, as well as measures to be taken.

Method Literature research and case studies.

Results SMI patients and in particular SSD patients have an increased risk of infection with SARS-CoV-2 with more hospitalizations and higher mortality than non-psychiatric patients. Patients using clozapine may be at greater risk of infection. SARS-CoV-2 infection may cause a dangerous increase of clozapine plasma levels and generally mild and short-term granulocytopenia and lymphocytopenia, which are usually not a result of clozapine treatment.

Conclusion In case of COVID-19 extra alertness is required in patients with SMI and especially SSD. In clozapine users, in case of COVID-19, reduction in dose by half to three quarters of the original dose is recommended. When patients develop granulocytopenia, SARS-CoV-2 should be considered as the cause and not immediately clozapine. SMI patients and clozapine users in particular belong to a high risk group with a medical indication for early vaccination.