

KONSENZUS O PRIMENI KLOZAPINA TOKOM PANDEMIJE COVID-19

Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic

Dan Siskind, MBBS, PhD; William G.Honer, MD; Scott Clark, MBBS, PhD; Christoph U. Correll, MD; Alkomiet Hasan, MD; Oliver Howes, MD, PhD; John M. Kane, MD; Deanna L. Kelly, PharmD; Robert Laitman, MD; Jimmy Lee, MBBS, MMed; James H. MacCabe, MD, PhD; Nick Myles, MD; Jimmi Nielsen, MD, PhD; Peter F.Schulte, MD, PhD; David Taylor, PhD; Helene Verdoux, MD, PhD; Amanda Wheeler, PhD; Oliver Freudenreich, MD.

Psychopharmacology for the Clinician

Published online on April 3, 2020; subject to revision

Informacije koje su prezentovane predstavljaju preporuke kliničarima koji rade sa pacijentima kojima je propisan klozapin. Pojedini pacijenti se mogu razlikovati u prezentaciji simptoma, te je neophodno pažljivo proučiti istoriju bolesti svakog pacijenta i analizirati prezentujuće simptome, te definisati terapijski pristup.

Uvod

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, za pacijente koji u redovnoj terapiji imaju klozapin je od vitalne važnosti da se lek koristi redovno, uz redovni monitoring neželjenih dejstava kao i da se kad god je to moguće prati koncentracija klozapina u krvi. U vreme pandemije COVID-19 ove ciljeve nije lako ispuniti, pa bi preporuke trebalo da olakšaju kliničarima donošenje odluka u vezi tretmana za svakog pacijenta pojedinačno. Preporuke bi takođe trebalo da olakšaju snalaženje pacijentima i članovima njihovih porodica u vezi primene terapije, redovnih kontrola i mera posebnog opreza.

Klozapin je najefikasniji antipsihotik koji redukuje pozitivne simptome, smanjuje učestalost hospitalizacije i smanjuje ukupni mortalitet kod pacijenata sa teraporezistentnim oblikom shizofrenije (1-3). Zbog rizika od nastanka klozapinom indukovane neutropenije, program monitoringa krvne slike, a posebno apsolutnog broja neutrofila (eng. Absolute neutrophil count (ANC)) je preduslov za primenu klozapina u većini zdravstvenih sistema (4, 5). Zbog različitih ograničenja može se dogoditi da je na regionalnom nivou, a usled pandemije COVID-19, onemogućen pristup određenim zdravstvenim uslugama (ANC monitoring) koje su neophodne za adekvatno doziranje. Prestanak primene klozapina (posebno naglo) povećava rizik od relapsa ili egzacerbacije bolesti i takva praksa treba da se izbegne.

Zbog važnosti kontinualne primene klozapina, a u toku trenutno važećeg vanrednog stanja preporučuje se sledeće:

Preporuka 1

Određivanje ANC može se sprovoditi na svaka tri meseca u sadašnjim okolnostima (pandemije), a klozapin se može propisivati na duži vremenski period (do 90 dana), uz adekvatno čuvanje leka kod pacijenata koji ispunjavaju ova tri kriterijuma:

1. Pacijent je duže od godinu dana na terapiji klozapinom,
2. Nikada nije imao ANC $<2000/\mu\text{L}$ (ili $<1500/\mu\text{L}$ kod pacijenata sa benignom etničkom neutropenijom)
3. Kada nije moguća bezbedna kontrola krvne slike (ANC)

U podgrupi pacijenata koji su na terapiji klozapinom kontinuirano 6-12 meseci, kontrola krvne slike (ANC) se može planirati u svakom konkretnom slučaju. Uz redovne kontrole krvne slike, pacijenti dolaze na kontrolu prema dogovoru sa nadležnim psihijatrom. U kliničkom pregledu se obraća pažnja na neželjena dejstva klozapina što se može obaviti ambulantnim pregledom ili telepsihijatrijskom konsultacijom.

Za pacijente kod kojih se tek započinje terapija klozapinom, potrebno je pridržavati se smernica nacionalnih vodiča za proveru ANC, posebno tokom prvih 6 meseci od uvođenja klozapina.

Objašnjenje: Održavanje rutinske redovne kontrole krvne slike, odnosno ANC je preporučljivo. Ozbiljna netropenija (ANC $<500/\mu\text{L}$) se retko ispoljava (9/1000 pacijenata kod kojih je uključen klozapin) sa niskom stopom smrtnosti od 2.1% (4). Važno je znati da je najveća incidencija ozbiljne neutropenije u prvom mesecu nakon uvođenja klozapina i opada do skoro nemerljivog nivoa posle godinu dana terapije (4).

Preporuka 2

Za pacijente na klozapinu kod kojih se pojavi bilo koji simptom infekcije (uključujući i akutni respiratorni sindrom izazvan koronavirusom (SARS-CoV-2) kao što su kašalj, povišena temperatura ili groznica, bol u grlu ili drugi gripu slični simptomi, posebno je uraditi hitan pregled koji uključuje i kompletnu krvnu sliku (sa ANC). Pregled se može obaviti neposredno ili, ako okolnosti ne dozvoljavaju, telemedicinom prema lokalnim preporukama/vodičima.

Objašnjenje: Klozapin može biti povezan sa visokim rizikom za razvoj pneumonije, najčešće zbog sijaforeje i aspiracije, a ređe zbog neutropenije (6). Klozapinom uzrokovana neutropenija nastaje kao rezultat selektivne neutrofilne toksičnosti posredovane N-oksid metabolitima (7) ili imunim odgovorom posredovanim haptent zasnovanim mehanizmom (8). Oba mehanizma se pojavljuju u početku terapije klozapinom. Postoje ograničeni podaci o uticaju koronavirusa na neutrofile kod pacijenata na klozapinu; generalno, virusne infekcije prati neutropenija (9) i u tako teškom akutnom respiratornom sindromu kakav je koronavirus 2 (SARS-CoV-2) infekcija kod nekih pacijenata može biti uzrok netropenije bez etiološke povezanosti sa klozapinom.

Preporuka 3

Ako se kod pacijenta na klozapinu pojave simptomi kao što su povišena temperatura ili gripu slični simptomi, zbog mogućnosti pojave simptoma i znakova toksičnosti klozapina, može se razmotriti smanjivanje doze klozapina na polovinu propisane doze. Snižena doza se održava do 3 dana nakon spuštanja povišene temperature, nakon čega se doza postepeno povećava do prethodne, stabilne doze klozapina na kojoj je pacijent bio. Kada god je to moguće, potrebno je odrediti nivo klozapina u krvi, naročito u slučajevima kada se doza leka značajno menja, kada postoji neadekvatan odgovor na klozapin ili kada se pojave neočekivani neželjeni efekti.

Objašnjenje: Nivo klozapina u krvi se može povećati kod akutnih sistemskih infekcija (10) što onda dovodi do simptoma akutne toksičnosti izazvane klozapinom kao što su sedacija, mioklonus i epileptični napadi. Bolnički ili ambulantni pacijenti sa respiratornom infekcijom mogu smanjiti ili prekinuti pušenje cigareta što opet dovodi do povišenja nivoa klozapina u krvi (11)

Bilo koja odluka o promeni doze klozapina ili monitoringa, treba da bude doneta nakon dobro obavljenog pregleda/procene kao i konsultacije sa članom porodice ili negovateljem.

Reference:

1. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, et al. Clozapine v. first-and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;209:385-92.
2. Land R, Siskind D, McArdle P, et al. The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:296-309.
3. Vermeulen JM, van Rooijen G, Van de Kerkhof MPJ et al. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–12.5 years. *Schizophr Bull* 2019;45:315-29.
4. Myles N, Myles H, Xia S, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:101-9.
5. Nielsen J, Young C, Ifteni P, et al. Worldwide differences in regulations of clozapine use. *CNS Drugs* 2016;30:149-61.
6. de Leon J, Sanz EJ, Norén N, et al. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. *World Psychiatry* 2020;19:120.
7. Husain Z, Almeciga I, Delgado JC, et al. Increased FasL expression correlates with apoptotic changes in granulocytes cultured with oxidized clozapine. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;214:326-34.
8. Regen F, Herzog I, Hahn E, et al. Clozapine-induced agranulocytosis: evidence for an immune-mediated mechanism from a patient specific in-vitro approach. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017;316:10-6.
9. Baranski B, Young N. Hematologic consequences of viral infections. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:167-83.
10. Clark SR, Warren NS, Kim G, et al. Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review. *Schizophr Res* 2018;192: 50-6.
11. Meyer JM. Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:569-74.

Tekst priredila i prilagodila prof. dr Dragana Ignjatović Ristić^{1,2}

Tehnički tekst uobličili Aleksandar Kočović³ i Ivan Ristić^{4,5}

1- Klinika za Psihijatriju, Klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

2- Odsek za Psihijatriju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

3- Odsek za Farmaciju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

4- Klinika za Psihijatriju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

5- Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija