

**Journal Pre-proof**

**Clozapine treatment: Ensuring ongoing monitoring during the COVID-19 pandemic**

**Maria Nystazaki, Giorgos Alevizopoulos**

**DOI:** <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.005>

**To appear in:** Psychiatriki Journal

**Received date:** 26 January 2021

**Accepted date:** 2 February 2021

**Please cite this article as:** Maria Nystazaki, Giorgos Alevizopoulos, Clozapine treatment: Ensuring ongoing Monitoring during the COVID-19 pandemic, Psychiatriki (2021), doi: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.005>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published during the production process, errors, may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

## LETTER TO THE EDITOR

### Clozapine treatment: Ensuring ongoing monitoring during the COVID-19 pandemic

#### *To the Editors,*

The current coronavirus pandemic (COVID-19) has led mental health systems to uncertainty regarding safe continuation of clozapine monitoring protocols. Clozapine is without doubt the only antipsychotic available with repeatedly proven efficacy in treatment resistant schizophrenia.<sup>1</sup> Replacing clozapine with an alternative antipsychotic in patients stabilized with clozapine can potentially lead to higher risk of relapse or exacerbation of severity of illness.<sup>1</sup>

Clozapine, as already known, has a number of side effects, some of which can be serious, thus patients receiving clozapine require ongoing scheduled monitoring. Side effects of clozapine include neutropenia or agranulocytosis, myocarditis, fever, hypersalivation, weight gain and constipation. These side effects can be detected and treated when recognized on time decreasing the possibility of serious consequences making the implementation of an ongoing treatment monitoring protocol for patients on clozapine mandatory.<sup>2</sup>

Since it was advised for all mental health providers in most countries worldwide to limit non-urgent hospital visits and procedures to reduce the risk of contamination a challenge arose for patients' ability to access health care facilities for their routine clozapine monitoring. Nevertheless, the majority of Mental Health Care Authorities decided to ensure access for all patients on clozapine to their routine monitoring protocol.<sup>3,4</sup>

To date, no data exist on any potential relationship between antipsychotic use and the risk of contamination with SARS-CoV-2 or the development of severe symptoms of the infection. The literature suggests that patients receiving antipsychotics, especially clozapine, have an increased risk of developing pneumonia, leading to the assumption that patients receiving clozapine are at higher risk to develop COVID-19.<sup>1</sup>

Balancing the importance of monitoring continuation against the increased risk for COVID-19, an International Consensus Statement was recently published addressing a monitoring protocol with reduced visits. The Consensus suggested reduced hematologic monitoring frequency of every 3 months with a prescription of 90 days clozapine supply (if safe). The above applies to patients receiving clozapine for at least one year without neutropenia. The risk of neutropenia after 12 months of clozapine treatment falls significantly.<sup>4</sup>

Based on the above it is suggested to all clozapine clinics to implement a guidance monitoring protocol for all patients on clozapine to ensure safety during the pandemic. Besides hematological monitoring that requires physical contact with healthcare workers it is significant to implement a telemedicine appointment in frequent intervals to monitor symptoms of infection, symptoms of cardiovascular diseases and constipation. Patient should also be advised to regularly monitor one's blood pressure and pulses and ideally be educated on how by a member of the staff. If a patient is detected with any symptoms related to the above an emergency appointment for evaluation should be planned.

Overall, since both the consequences and the duration of the pandemic are unknown, mental

health services must work jointly to implement a clozapine monitoring plan to ensure safe continuation in such a vulnerable population.

### **Maria Nystazaki**

*Second Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, 'Attikon' University Hospital, Athens, Greece*  
Email: [manystazaki@nurs.uoa.gr](mailto:manystazaki@nurs.uoa.gr)

### **Giorgos Alevizopoulos**

*Department of Psychiatry, Aghioi Anargyroi Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

<https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.005>

Received 26 January 2021 / Published Online 17 March 2021

### **References**

1. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016, 209:385-392, doi:10.1192/bjp.bp.115.177261
2. Kar, N., Barreto, S., Chandavarkar, R. Clozapine Monitoring in Clinical Practice: Beyond the Mandatory Requirement. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016, 14: 323–329, doi:10.9758/cpn.2016.14.4.323
3. Jonathan G. Leung, Terri S. Wittenberger, Kathryn M. Schak. Clozapine treated patients and COVID-19: Ensuring continued care through collaboration, *Schizophr Res* 2020, 222:507-508, doi:10.1016/j.schres.2020.05.030
4. 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, 45:200061, doi: 10.1503/jpn.200061
5. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016, 209:385-392, doi:10.1192/bjp.bp.115.177261
6. Kar, N., Barreto, S., Chandavarkar, R. Clozapine Monitoring in Clinical Practice: Beyond the Mandatory Requirement. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016, 14: 323–329, doi:10.9758/cpn.2016.14.4.323
7. Jonathan G. Leung, Terri S. Wittenberger, Kathryn M. Schak. Clozapine treated patients and COVID-19: Ensuring continued care through collaboration, *Schizophr Res* 2020, 222:507-508, doi:10.1016/j.schres.2020.05.030
8. 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, 45:200061, doi:10.1503/jpn.200061

## ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΠΡΟΣ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ

### Θεραπεία με κλοζαπίνη: Διασφαλίζοντας τη συνεχιζόμενη παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της πανδημίας

#### *Προς τη Σύνοψη,*

Η παρούσα πανδημία έχει οδηγήσει τα συστήματα ψυχικής υγείας σε αβεβαιότητα όσον αφορά την ασφαλή συνέχιση των πρωτοκόλλων παρακολούθησης αγωγής με κλοζαπίνη. Η κλοζαπίνη αποτελεί αδιαμφισβήτητη τη μοναδική θεραπευτική επιλογή στην ανθεκτική σχιζοφρένεια <sup>1</sup> και η αντικατάστασή της με κάποιο άλλο αντιψυχωτικό σε ασθενείς σταθεροποιημένους με κλοζαπίνη, μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής ή όξυνση της ψυχοπαθολογίας. <sup>1</sup>

Η κλοζαπίνη όπως είναι ήδη γνωστό έχει έναν αριθμό παρενεργειών, κάποιες από τις οποίες μπορεί να είναι σοβαρές. Οι παρενέργειες της κλοζαπίνης περιλαμβάνουν ουδετεροπενία ή ακοκκιοκυταραιμία, μυοκαρδίτιδα, πυρετό, σιελόρροια, αύξηση βάρους και δυσκοιλιότητα. <sup>2</sup>

Οι παραπάνω παρενέργειες μπορεί να εντοπιστούν και να αντιμετωπιστούν όταν αναγνωρίζονται εγκαίρως, μειώνοντας την πιθανότητα σοβαρών συνεπειών καθιστώντας απαραίτητη την εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου παρακολούθησης ρουτίνας. <sup>3,4</sup>

Για τον λόγο αυτό απαιτείται οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν κλοζαπίνη, να έχουν συνεχιζόμενη προγραμματισμένη παρακολούθηση.

Έως σήμερα, δεν υπάρχουν δεδομένα για την πιθανή σχέση μεταξύ χρήσης αντιψυχωτικών φαρμάκων και κινδύνου μόλυνσης από τον SARS-COV2 ή κινδύνου ανάπτυξης σοβαρών συμπτωμάτων λοίμωξης COVID. Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωτικά, ειδικότερα κλοζαπίνη, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας, που οδηγεί στην υπόθεση ότι οι ασθενείς αυτοί μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο να νοσήσουν από COVID-19. <sup>1</sup>

Ζυγίζοντας την αναγκαιότητα της συνεχιζόμενης παρακολούθησης έναντι του αυξημένου κινδύνου για νόσηση από COVID-19, δημοσιεύτηκε πρόσφατα μία Διεθνής Συμφωνία (Consensus) Ειδικών όπου πραγματεύεται ένα πρωτόκολλο παρακολούθησης με μειωμένο αριθμό επισκέψεων. Το Consensus αυτό προτείνει μειωμένες επισκέψεις σε δομές υγείας για αιματολογικό έλεγχο (κάθε 3 μήνες) και να καλύπτεται φαρμακευτικά ο ασθενής με συνταγή για 90 ημέρες (αν κρίνεται ασφαλές). Τα παραπάνω αφορούν ασθενείς που λαμβάνουν κλοζαπίνη ήδη για ένα χρόνο χωρίς να έχουν παρουσιάσει ουδετεροπενία. Ο κίνδυνος ουδετεροπενίας μειώνεται σημαντικά μετά από 12 μήνες σε θεραπεία με κλοζαπίνη. <sup>4</sup>

Προτείνεται σε όλες τις κλινικές κλοζαπίνης να υιοθετήσουν ένα πρωτόκολλο παρακολούθησης για όλους τους ασθενείς σε κλοζαπίνη για να διασφαλιστεί η ασφάλεια αυτών κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Πέραν του αιματολογικού ελέγχου για τον οποίο απαιτείται η επαφή με κάποιον επαγγελματία υγείας, είναι σημαντικό να

πραγματοποιούνται ανά τακτά διαστήματα ραντεβού τηλεϊατρικής ώστε να αξιολογούνται τυχόν συμπτώματα λοίμωξης και δυσκοιλιότητας. Οι ασθενείς επίσης πρέπει να προτρέπονται και μάλιστα να εκπαιδεύονται από επαγγελματίες υγείας να ελέγχουν συχνά την αρτηριακή τους πίεση και τις σφίξεις. Εάν κριθεί απαραίτητο από τον θεράποντα ο ασθενής θα προσέρχεται για περαιτέρω αξιολόγηση στο νοσοκομείο.

Τελικά, ενώ οι επιπτώσεις αλλά και η διάρκεια της πανδημίας παραμένουν άγνωστες, οι υπηρεσίες ψυχικής υγείας καθολικά οφείλουν να συνεργαστούν στη δημιουργία ενός ασφαλούς πρωτοκόλλου παρακολούθησης ώστε να διασφαλιστεί η συνέχιση της θεραπείας σε έναν τόσο ευάλωτο πληθυσμό.

### **Μαρία Νυσταζάκη**

*Β' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών, Αθήνα*  
Email: [manystazaki@nurs.uoa.gr](mailto:manystazaki@nurs.uoa.gr)

### **Γιώργος Αλεβιζόπουλος**

*Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΟΝΚ Οι Άγ. Ανάργυροι, Αθήνα*

<https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.005>

Παραλήφθηκε 26 Ιανουαρίου 2021 / Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 17 Μαρτίου 2021