

Clozapine & COVID-19 Vaccinatie

Effect op bloedspiegels en leukocyten

Observationeel cohortonderzoek

Timo Moscou

9 februari 2022

Inhoud

- Clozapine
- Consequenties van COVID-19 bij EPA patiënten
- Consequenties van COVID-19 bij clozapinegebruikers
- Vaccinatie en clozapine
- Prospectief cohortonderzoek Clozapine and COVID-19 Vaccinatie
- Advies bij post-vaccinatie monitoring bij clozapinegebruik
- Take home message

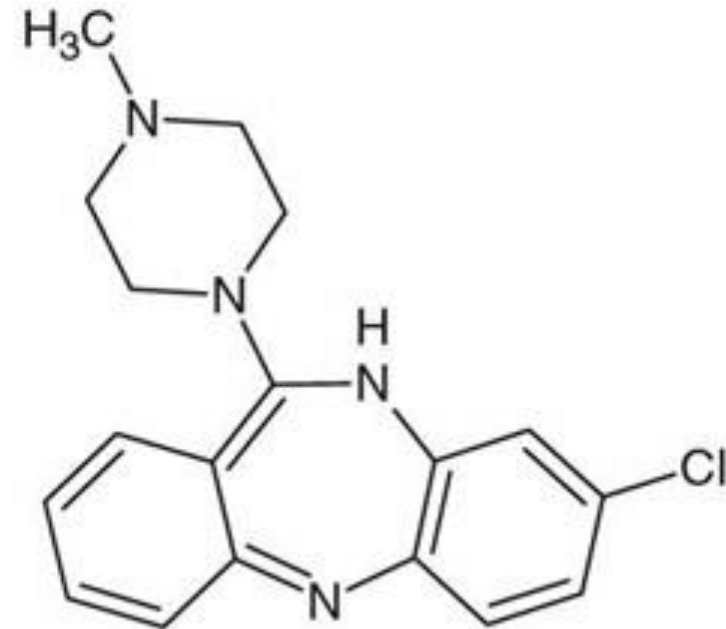
Clozapine

1. Indicatie

- Therapieresistente positieve en negatieve symptomen bij schizofrenie
- Onbehandelbare extrapiramidale bijwerkingen op antipsychotica
- Onbehandelbare tardieve bewegingsstoornissen
- Psychotische aandoeningen bij de ziekte van Parkinson en Lewy body dementie

2. Onhandig

- Daling leukocyten, granulocyten
- Bij koorts verhoging clozapine spiegel (IL-6 en IL-1 remmen CYP1A2)



clozapine

SARS-CoV-2 & EPA vs. geen psychiatrische aandoening

Patiënten met EPA en speciaal SSS:

- Hoger risico op SARS-CoV-2 infectie

Patiënten met psychiatrische stoornissen & SARS-CoV-2 infectie

- Vaker ziekenhuisopname
- Hogere mortaliteit
- Met name SSS en bipolaire stoornis

Onvoldoende bewijs voor potentiële anti-SARS-CoV-2 effecten van AP en clozapine

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;20:124-130.

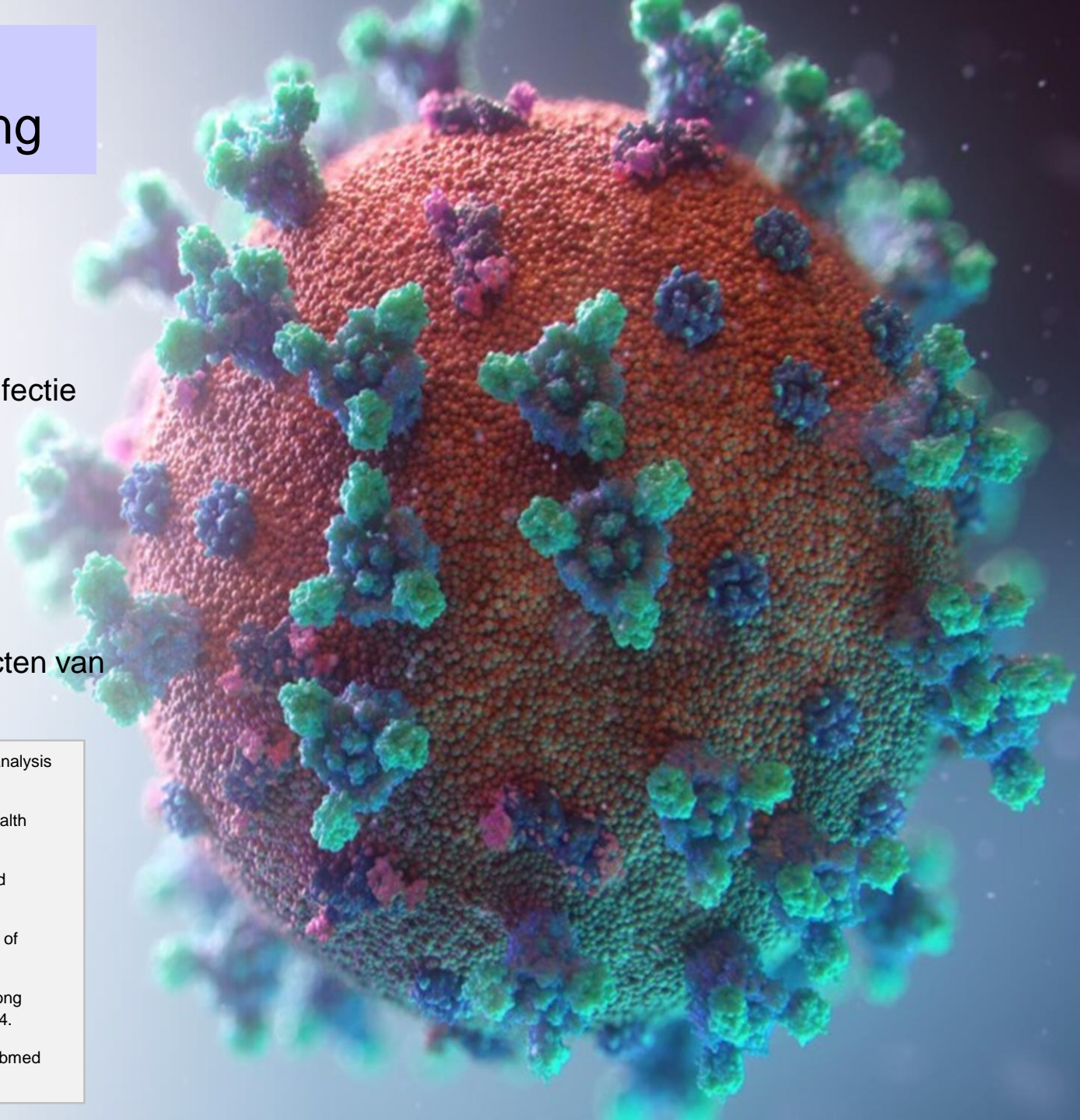
Jeon HL, Kwon JS, Park SH, Shin JY. Association of mental disorders with SARS-CoV-2 infection and severe health outcomes: nationwide cohort study. *Br J Psychiatry* 2021;7:1-8.

Vai B, Mazza MG, Delli Colli C, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2021;8:797-812.

Toubasi AA, AbuAnzeh RB, Tawileh HBA, Aldebei RH, Alryalat SAS. A meta-analysis: The mortality and severity of COVID-19 among patients with mental disorders. *Psychiatry Res* 2021;299:113856.

Fond G, Nemani K, Etchecopar-Etchart D, et al. Association Between Mental Health Disorders and Mortality Among Patients With COVID-19 in 7 Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021:e212274.

Khosravi M. Candidate psychotropics against SARS -CoV -2: A narrative review. *Pharmacopsychiatry* 2021; Epubmed ahead of print.





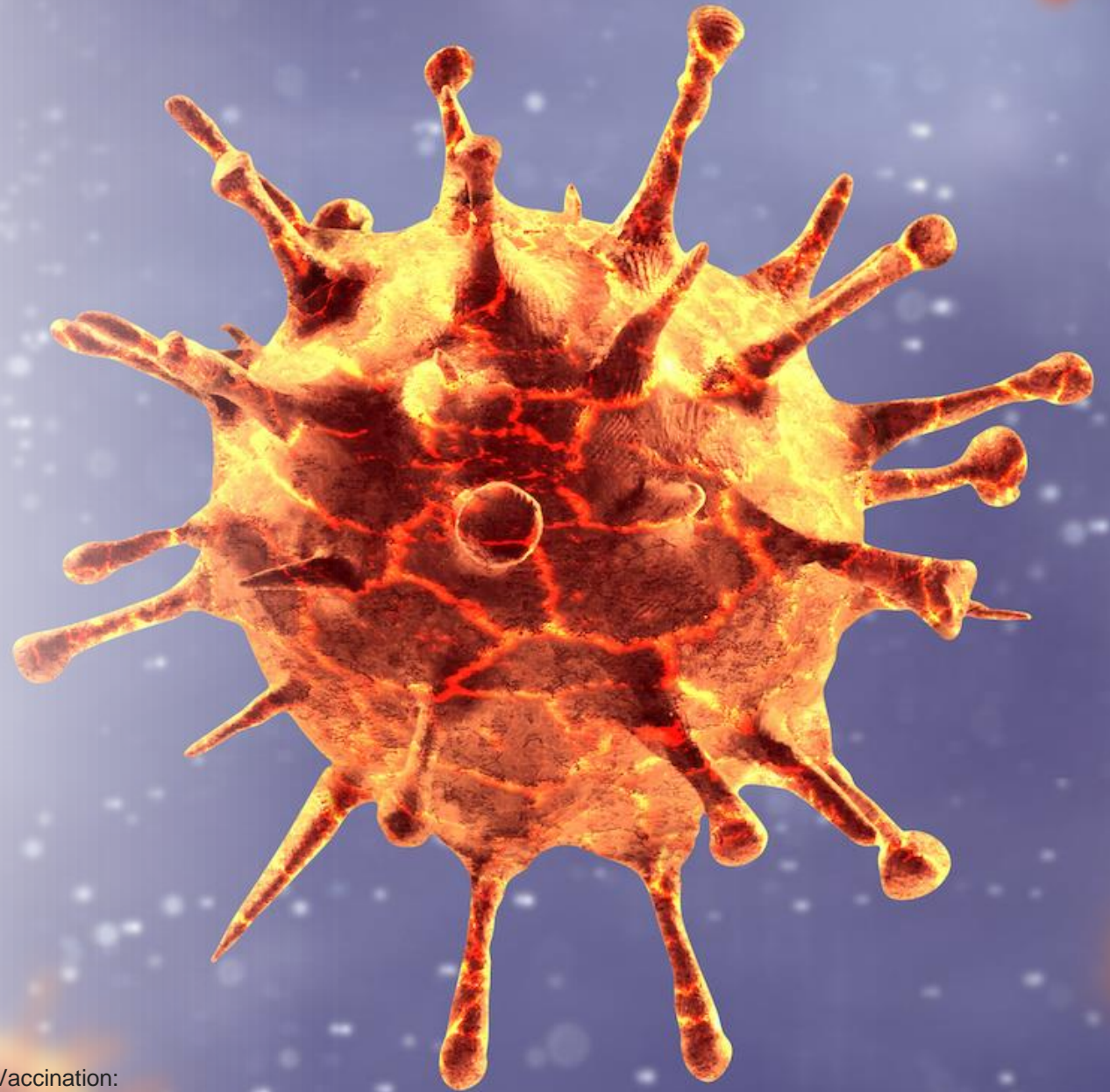
Clozapinegebruikers kwetsbaar

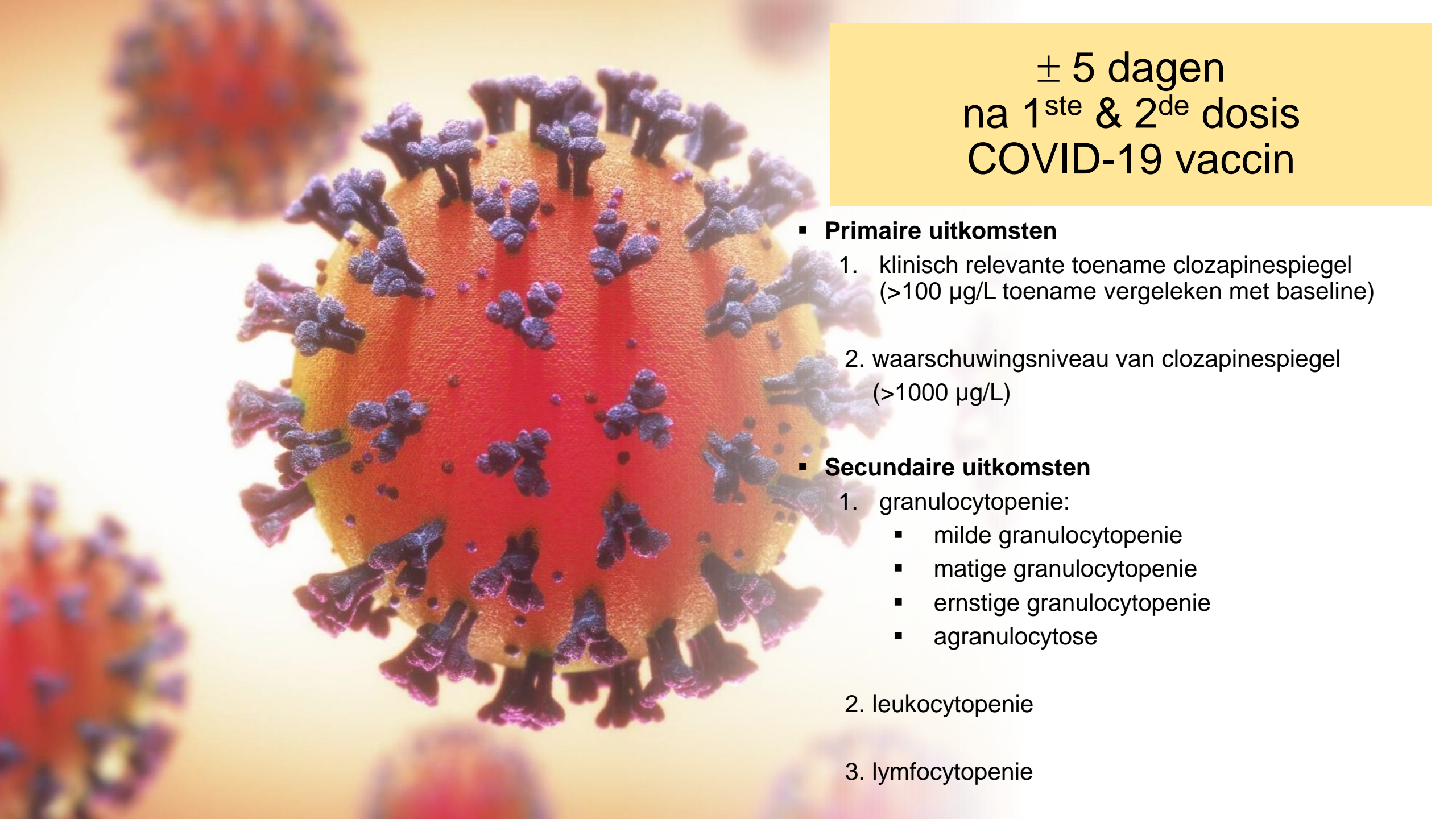
- voor infectie en pneumonie a.g.v. secundaire antistof deficiëntie (m.n. bij hoge clozapine/norclozapine ratio)
- voor aspiratie pneumonie a.g.v. verminderde slikreflex, sedatie en hypersalivatie
- voor delier
- voor clozapine intoxicatie (IL-6 en IL-1 remmen CYP1A2)
- a.g.v. staken van clozapine vanwege COVID-19 geïnduceerde lymfocytopenie

Clozapine & COVID-19 Vaccinatie

Effecten op bloedspiegels en leukocyten

- Prospectief, observationeel cohortonderzoek (researchregistry6726)
- 22 februari 2021 tot 2 september 2021
- Inclusie: clozapinegebruikers die COVID-19 vaccinatie ontvangen
- Exclusie: geen





± 5 dagen
na 1^{ste} & 2^{de} dosis
COVID-19 vaccin

▪ **Primaire uitkomsten**

1. klinisch relevante toename clozapinespiegel (>100 µg/L toename vergeleken met baseline)
2. waarschuwniveau van clozapinespiegel (>1000 µg/L)

▪ **Secundaire uitkomsten**

1. granulocytopenie:
 - milde granulocytopenie
 - matige granulocytopenie
 - ernstige granulocytopenie
 - agranulocytose
2. leukocytopenie
3. lymfocytopenie

Hypotheses

- A.g.v. de sterkere ontstekingsreactie na de 2^{de} vaccinatie vaker een klinisch relevante stijging van clozapinespiegel
- Geen significant hoger risico op waarschuwniveau van clozapinespiegel na de 1^{ste} of 2^{de} vaccinatie
- Geen gevaarlijke daling van neutrofiele granulocyten, leukocyten of lymfocyten

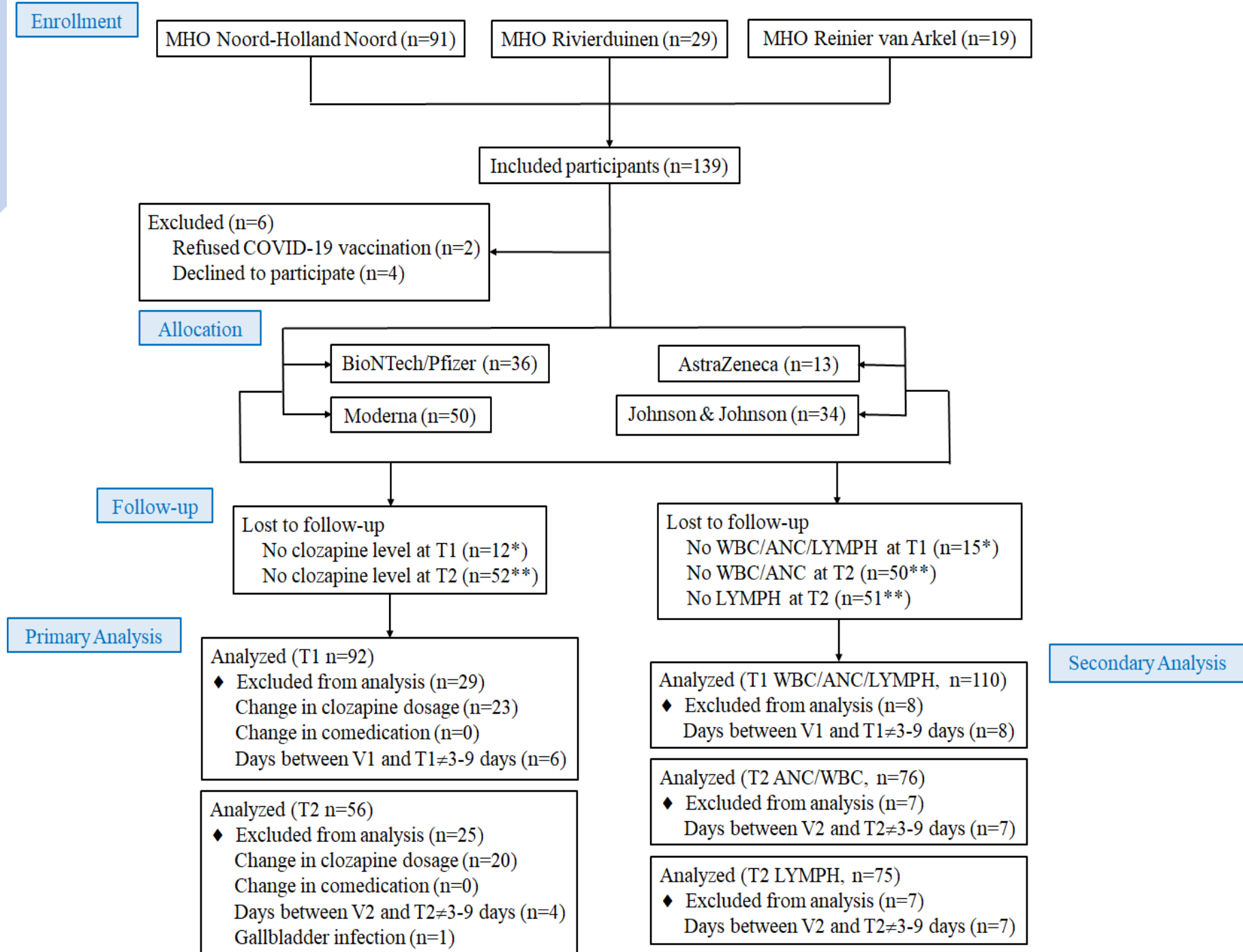
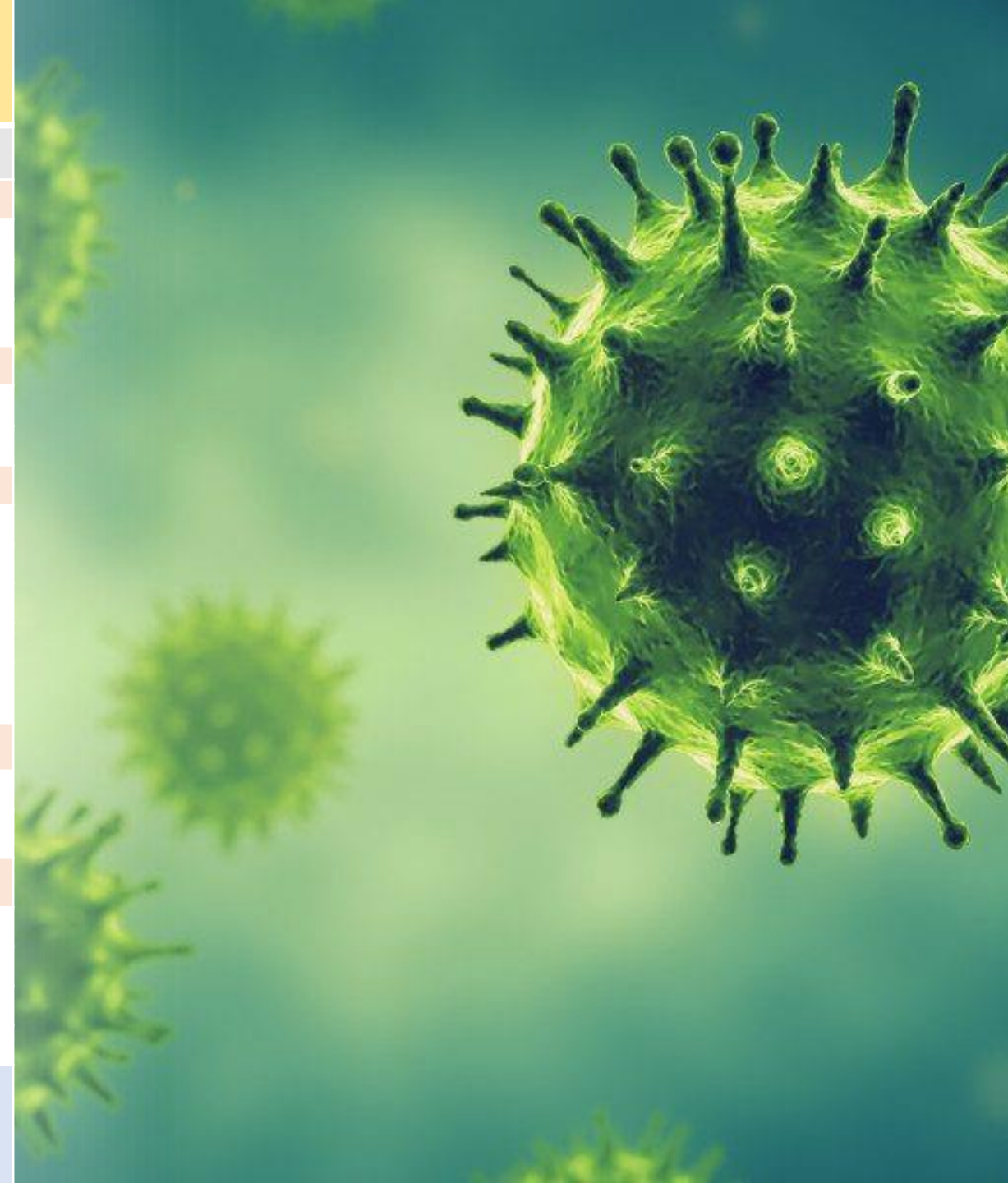


Figure 1. Flow of participants in a multicenter observational cohort study on the safety of COVID-19 vaccination in clozapine users. n, number; T1, first phase; T2, second phase; V1, first vaccination; V2, second vaccination; WBC, white blood cell count; ANC, absolute neutrophil count; LYMPH, lymphocytes. *No V1 due to earlier COVID-19 infection (n=4) ** No V2 due to Johnson & Johnson (n=34)

Tabel 1. Demografische gegevens en kenmerken bij 0-meting

Kenmerken	n (%)	gemiddelde (SD)
Geslacht		
Man	85 (63.9)	52.15 (12.91)
Vrouw	48 (36.1)	
Leeftijd		
Leefcondities		
Verblijfsafdeling	85 (63.9)	451.91 (225.78)
Ambulant	48 (36.1)	
Diagnose		
Schizofrenie	102 (76.7)	451.91 (225.78)
Schizoaffectieve stoornis	12 (9.0)	
Bipolare stoornis	7 (5.3)	
Overig	12 (9.0)	
Clozapinespiegel bij baseline, µg/l		
Methode van monitoring clozapinespiegels		
HPLC	82 (61.7)	451.91 (225.78)
LC-MS	51 (38.3)	
COVID-19 vaccin		
Moderna	50 (37.6)	451.91 (225.78)
BioNTech/Pfizer	36 (27.1)	
AstraZeneca	13 (9.8)	
Janssen	34 (25.6)	

n, aantal; SD, standaard deviatie; HPLC, high performance liquid chromatography; LC-MS, liquid chromatography-mass spectrometry.



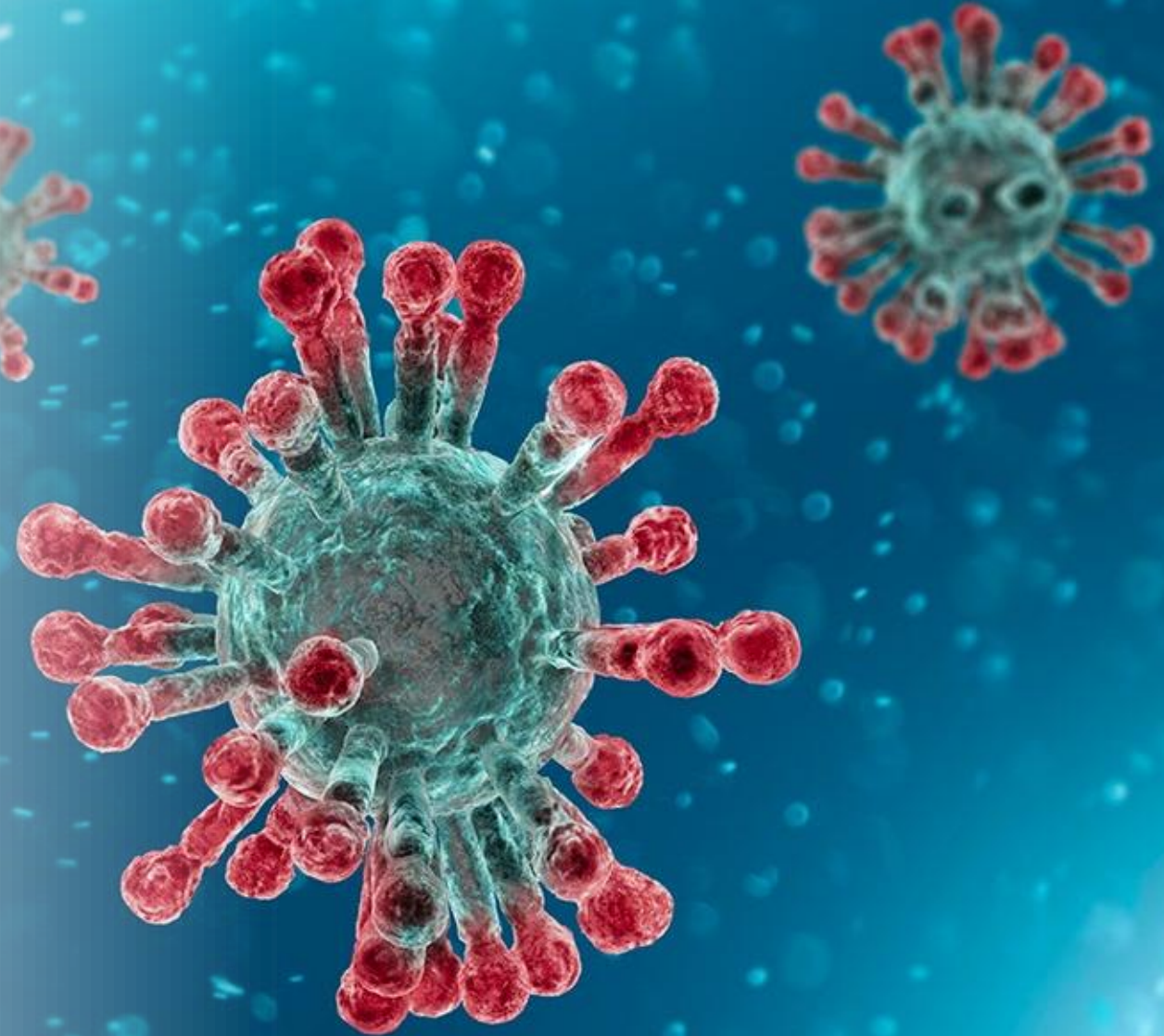
Primaire uitkomsten

Clozapinespiegels:

- BL vs. T1: geen significante stijging*
- (20/92 > 100 µg/L (22%), max 548 µg/L (159%); Janssen)
- BL vs. T2: kleine significante stijging (**r=0.28, p=0.003**)
- (16/56 > 100 µg/L (29%), max 420 µg/L (76%); Moderna)

Clozapinespiegel stijging tot waarschuwniveau:

- T1: 1 (1%)
- T2: 3 (5%)



Tabel 2. Kenmerken van patiënten met een clozapinespiegelstijging tot een waarschuwingsniveau.

Nummer	Clozapinespiegels (µg/L)			Clozapinespiegel stijging (µg/L)		Vaccin	Symptomen
	T0	T1	T2	T0-T1	T0-T2		
111	670	1100	-	430 (64%)	-	Janssen	koorts, duizeligheid
20	920	804	1025	-116 (-13%)	105 (11%)	Pfizer	geen symptomen
22	667	671	1009	4 (0%)	342 (51%)	Pfizer	geen symptomen
9	698	756	1092	58 (8%)	394 (56%)	Moderna	geen symptomen

Vetgedrukt geeft aan: waarschuwingsniveau clozapinespiegel of toename tot waarschuwingsniveau clozapinespiegel.

T0, 0-meting; T1, eerste fase; T2, tweede fase.

Secundaire uitkomsten

Leukocyten:

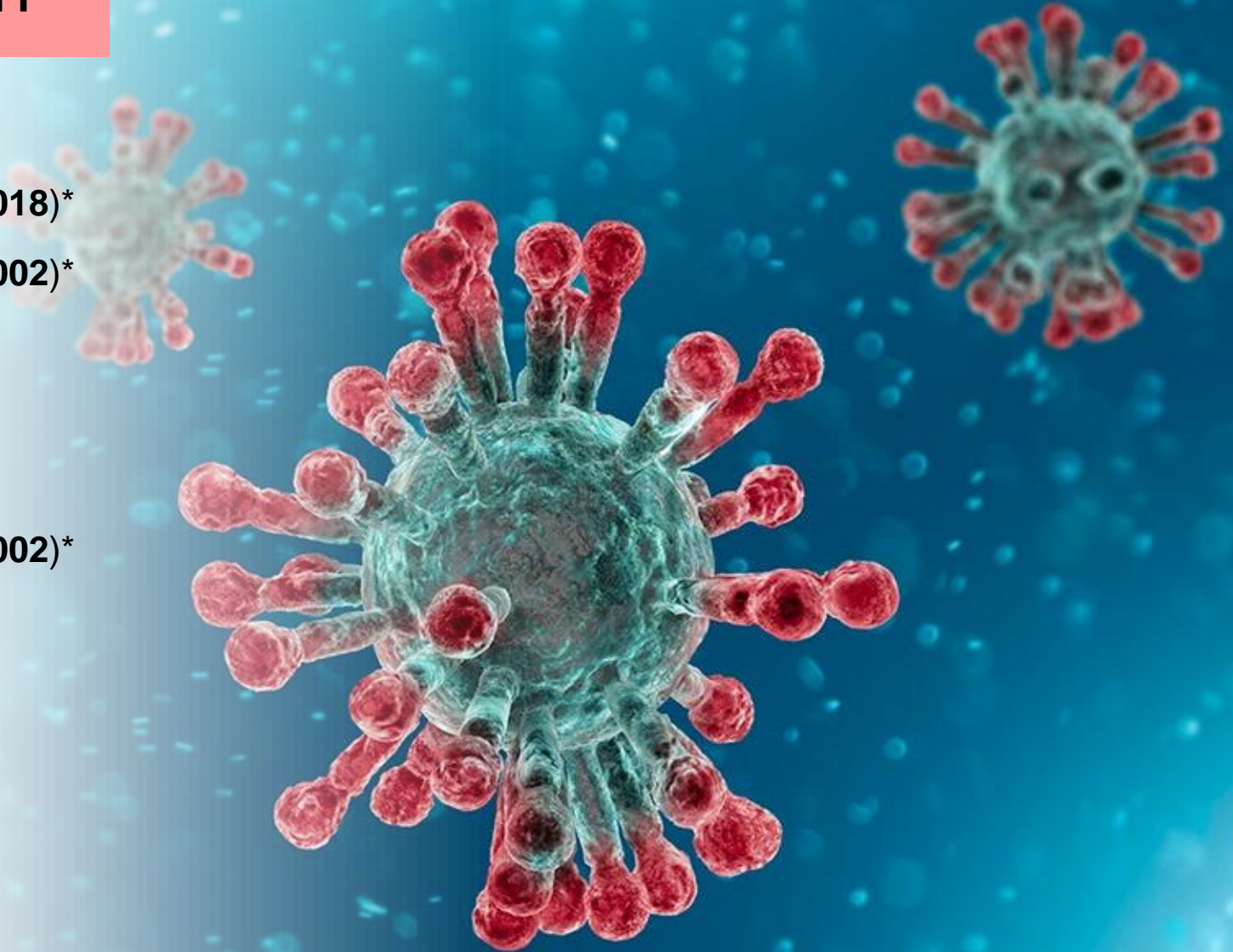
- BL vs. T1: significante daling ($r=-0.16$, $p=0.018$)*
- BL vs. T2: significante daling ($r=-0.25$, $p=0.002$)*

Neutrofiele granulocyten:

- BL vs. T1: geen significante daling
- BL vs. T2: significante daling ($r=-0.26$, $p=0.002$)*

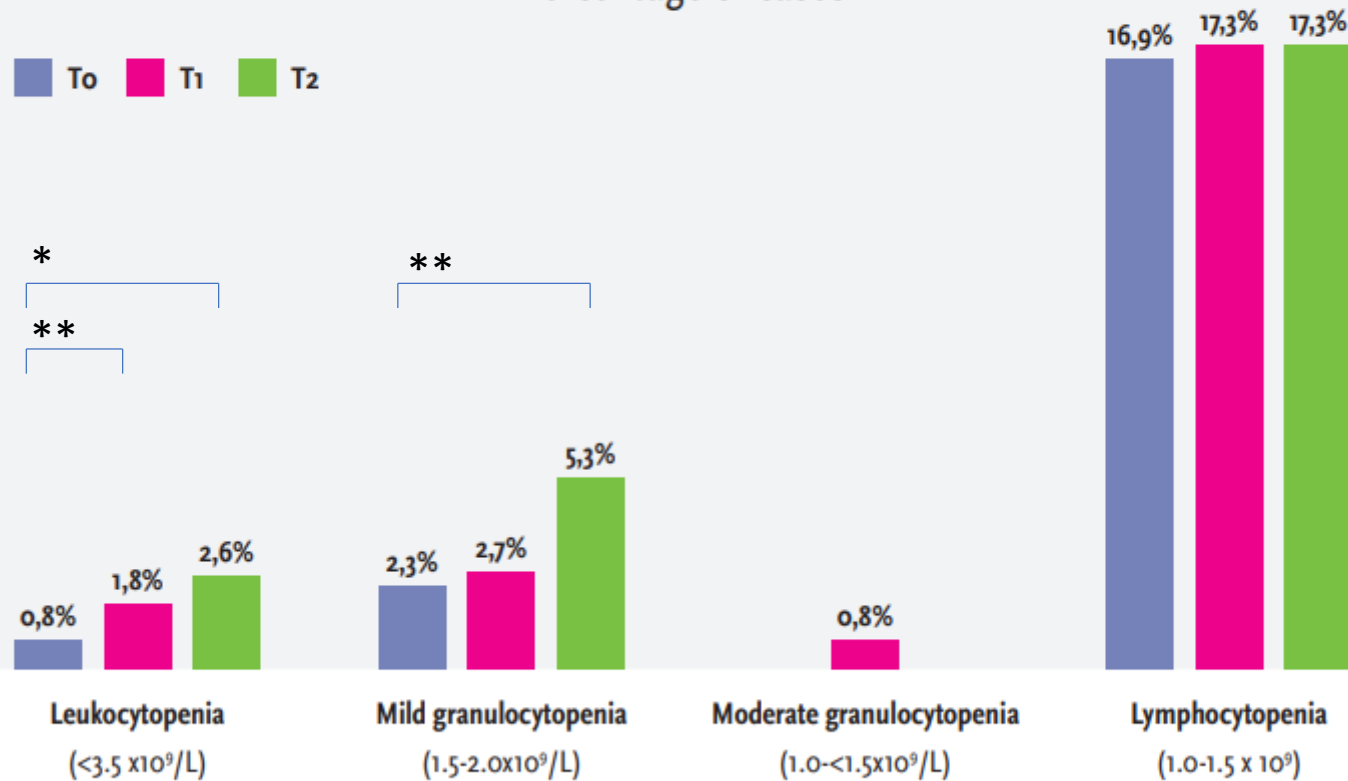
Lymfocyten:

- BL vs. T1: geen significante daling
- BL vs. T2: geen significante daling



Leukocytopenia, granulocytopenia and lymphocytopenia compared to baseline following the first and second vaccinations

Percentage of cases



* <math><0.05</math>

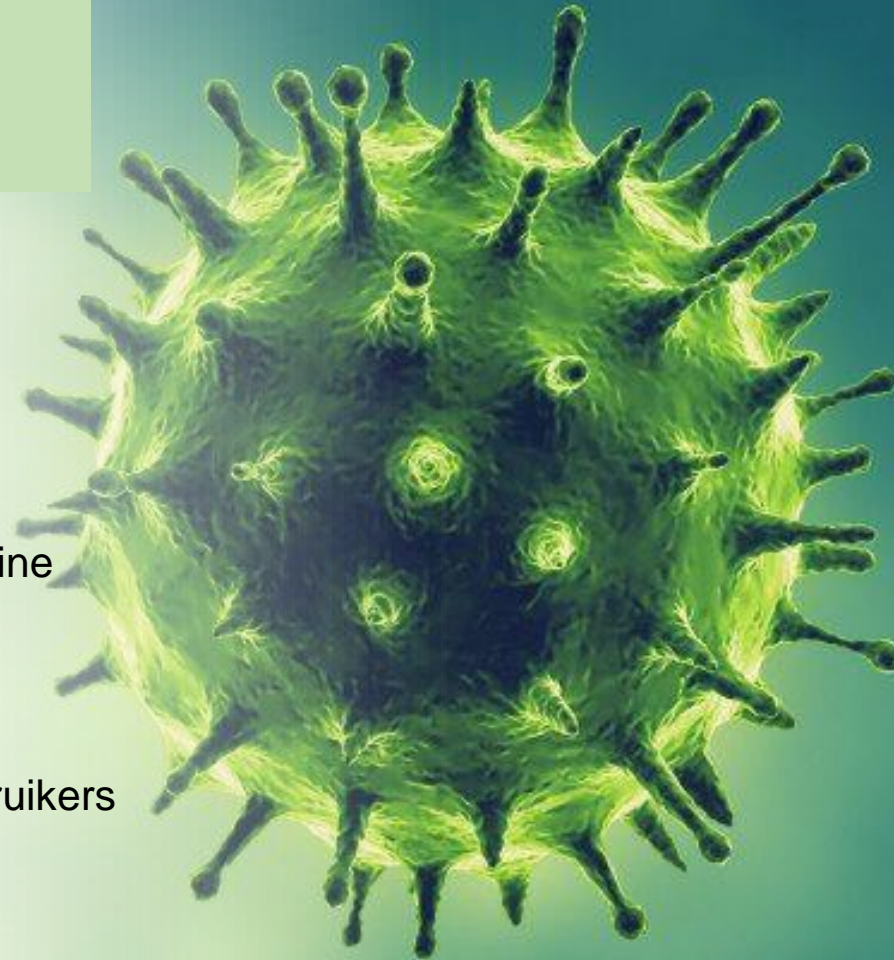
** <math><0.005</math>

Conclusie

- Geen klinisch relevante toename van clozapinespiegel na 1^{ste} vaccinatie
- Kleine significante toename van clozapinespiegel na 2^{de} vaccinatie
- Geen daling van neutrofiele granulocyten, leukocyten of lymfocyten met klinische implicaties
- Psycho-educatie over symptomen van clozapineintoxicatie, m.n. wanneer clozapine hoogtherapeutisch is ingesteld
- Extra monitoring na (booster) vaccinatie is niet nodig

Take home message

- Clozapinegebruik is geassocieerd met een slechtere prognose wanneer COVID-19 optreedt
- Vaak voorkomende complicaties:
clozapineintoxicatie, delier, pneumonie, staken clozapine vanwege COVID-19 geïnduceerde lymfocytopenie
- Vaccinatie is van levensgroot belang bij clozapinegebruikers
- COVID-19 vaccinatie is veilig bij clozapinegebruikers
- Meer epidemiologisch onderzoek is nodig naar de veiligheid van COVID-19 vaccinatie bij clozapinegebruik





Dankwoord

- Dr. Selene Veerman, CPW, hoofdonderzoeker
- Jan Bogers, lokale onderzoeker Rivierduinen, CPW
- Eva van den Berg, lokale onderzoeker Reinier van Arkel
- Amy Jongkind, CPW
- Dr. Dan Cohen, CPW
- Dr. Raphael Schulte, CPW