

## COVID-19 e CLOZAPINA

*Occorre osservare come i quesiti presenti in ogni sezione siano connessi reciprocamente e debbano pertanto venir letti insieme. Per ogni quesito clinico è disponibile un link che rimanda all'evidenza a supporto della raccomandazione fornita.*

*Si invita a leggere le seguenti raccomandazioni insieme alle indicazioni istituzionali per la garanzia della protezione individuale e la prevenzione dell'infezione da COVID.*

*Risorse utilizzate per "COVID-19 e Clozapina": Public Health England, Royal College of Psychiatry (RCPsych), SLAM NHS Trust (via RCPsych), [www.oxfordhealthformulary.nhs.uk](http://www.oxfordhealthformulary.nhs.uk), Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic, Royal Pharmaceutical Society, AIFA, SIEP.*

### Iniziare il trattamento con clozapina

#### **Posso avviare una terapia con clozapina?**

A meno che non si riesca a garantire il consueto monitoraggio ematologico, in questo periodo è assai improbabile che un trattamento con clozapina possa essere avviato in sicurezza. Esistono tuttavia rari casi, limitati all'ambito ospedaliero e valutati congiuntamente al servizio deputato al *follow-up* del paziente, in cui l'introduzione di clozapina può essere appropriata (si veda la "COVID e RICOVERI IN SPDC" per ulteriori raccomandazioni circa i ricoveri ospedalieri).

Per i pazienti che iniziano la terapia con clozapina, si suggerisce l'adesione agli attuali protocolli nazionali specifici e il monitoraggio della conta leucocitaria per i primi 6 mesi di trattamento.

[\[link\]](#) [\[link\]](#)

### Valutazione della conta leucocitaria in un caso sospetto COVID-19+

#### **Cosa fare se un paziente presenta sintomi suggestivi d'infezione o di COVID-19?**

Si tenga presente che sintomi simili a quelli di COVID-19 possono essere causati da altre infezioni non-COVID-19 associate a neutropenia.

Una conta assoluta dei neutrofili da eseguire in urgenza è fortemente raccomandata per i pazienti in terapia con clozapina che manifestino sintomi d'infezione quali febbre, mal di gola e sintomi simil-influenzali. In Italia ciò è indicato nella scheda tecnica AIFA del farmaco, consultabile a [qui](#).

Una valutazione urgente da parte di un clinico può avvenire di persona o tramite teleassistenza in base a protocolli locali.

Se i pazienti trattati con clozapina diventano sintomatici con febbre e sintomi simil-influenzali, l'emergere di segni e sintomi di tossicità da clozapina può richiedere la riduzione di clozapina fino a metà della dose somministrata. Si continui poi con la dose più bassa fino a 3 giorni dopo che la febbre è diminuita, quindi aumentare la clozapina in modo graduale fino alla dose iniziale. Ove disponibili, la misurazione dei livelli ematici di clozapina aiutano a facilitare il processo decisionale clinico, in particolare dopo un sostanziale cambiamento del dosaggio, una risposta inadeguata o effetti avversi inattesi.

Qualsiasi decisione relativa alle modifiche della dose e al monitoraggio della clozapina deve essere presa nell'ambito di una consultazione ben documentata e informata con pazienti e familiari/caregiver. È opportuno assicurarsi che il paziente sia pienamente informato e che abbia accesso alle fonti d'informazione.

Se si sospetta che il paziente abbia un evento avverso grave correlato alla clozapina, interrompere la clozapina e indagare adeguatamente. I sintomi di COVID-19 possono imitare gli eventi avversi correlati alla clozapina: in particolare, miocardite e sepsi neutropenica. La miocardite correlata alla clozapina è più probabile che si verifichi entro le prime 6 settimane di trattamento. Pertanto, dopo il periodo iniziale, la probabilità che qualsiasi miocardite sia correlata alla clozapina si riduce.

[\[link\]](#) [\[link\]](#)

### **Come interpreto la formula leucocitaria in un caso sospetto COVID-19?**

L'infezione da Coronavirus può provocare la diminuzione dei linfociti, ma non riduce i neutrofili.

È probabile che un paziente COVID-19 presenti leucopenia, dovuta nella maggior parte dei casi alla diminuzione del numero di linfociti. Poiché il monitoraggio del paziente in terapia con clozapina include la conta dei globuli bianchi totali, una sua riduzione porterebbe, in condizioni normali, a valutare l'opportunità di interrompere il trattamento. L'obiettivo dell'interruzione del trattamento con clozapina, tuttavia, è proteggere il paziente dalla comparsa di neutropenia e agranulocitosi. Pertanto, nel caso in cui, in corso d'infezione da COVID-19, si verifichi leucopenia in presenza di un livello normale o non pericoloso di neutrofili, deve intendersi che il trattamento con clozapina possa proseguire in sicurezza.

[\[link\]](#)

### **Devo interrompere il trattamento con clozapina in caso di leucopenia in un paziente COVID-19?**

L'infezione da COVID-19 può causare una riduzione dei globuli bianchi ma non sembra influenzare i livelli di neutrofili, mentre la clozapina sì. Pertanto, se i livelli di neutrofili sono stabili, continuare con la clozapina.

È importante considerare i rischi dell'interrompere una terapia antipsicotica efficace come quella con clozapina in un periodo in cui sintomi psicotici incontrollati (e difficilmente trattabili con altri farmaci) potrebbero rendere difficili la gestione e la tutela di un paziente infetto. È perciò fondamentale continuare il trattamento con clozapina, salvo che bassi livelli di neutrofili non ne impongano la cessazione.

[\[link\]](#)

### Monitoraggio ematologico

#### **In caso di necessità o di difficoltà logistiche, posso modificare la frequenza dell'emocromo di controllo?**

Secondo il [consensus statement](#) redatto dagli esperti del "Treatment Response and Resistance in Psychosis working group", la frequenza degli esami ematici di controllo può essere ridotta a una volta ogni 90 giorni, laddove siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- durata della terapia > 1 anno;
- neutrofili MAI al di sotto di 2000/ $\mu$ L (1500/ $\mu$ L se storia di neutropenia etnica benigna);
- difficoltà nell'erogare l'esame o nell'eseguirlo in condizioni di sicurezza.

Se il paziente assume clozapina da < 6 mesi, si consiglia di attenersi allo schema di monitoraggio indicato nella scheda tecnica. Se la terapia è assunta da 6-12 mesi, la decisione può essere effettuata caso per caso.

Indipendentemente dal monitoraggio ematologico, i pazienti trattati con clozapina devono continuare a ricevere valutazioni cliniche regolari dello stato mentale e il monitoraggio di eventuali reazioni avverse al farmaco, sia faccia a faccia che attraverso consultazioni di telemedicina.

Si specifica, tuttavia, che l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) non ha approvato, ad oggi, tali raccomandazioni. Pertanto, l’utilizzo di clozapina al di fuori delle condizioni di monitoraggio previste dalla scheda tecnica è da considerarsi *off-label*.

[\[link\]](#) [\[link\]](#)

### **Come effettuare gli esami del sangue se il paziente è in isolamento?**

I Servizi di Salute Mentale territoriali dovranno adoperarsi per garantire l’erogazione di alcuni interventi fondamentali nella gestione del malato, tra cui l’esecuzione degli esami ematici per i pazienti in terapia con clozapina o con litio. Laddove il paziente sia sottoposto a quarantena, o sia impossibilitato a recarsi ai centri preposti all’esecuzione degli esami, sarà necessario individuare soluzioni alternative finalizzate a garantire l’accesso del malato alla propria terapia e al relativo monitoraggio.

[\[link\]](#)

### **Vanno effettuate modifiche nella formazione del personale?**

Dovrebbero essere considerati interventi di aggiornamento e di sviluppo di competenze di base in ambito sanitario, così da garantire un sufficiente numero di operatori disponibili all’esecuzione dei prelievi (necessari in casi quali terapia con clozapina o litio). Ciò potrebbe includere l’aggiornamento su conoscenze e pratiche utili al controllo dell’infezione (si faccia riferimento alle raccomandazioni nazionali e locali).

[\[link\]](#)

### **Esistono altri rischi nel paziente con COVID-19 in terapia con clozapina?**

#### **L’infezione da COVID-19 può alterare i livelli ematici di clozapina?**

Infezioni gravi sono talvolta associate all’aumento dei livelli ematici di clozapina. Ciò potrebbe essere dovuto a un effetto diretto sul metabolismo del farmaco, a una minore induzione degli enzimi epatici data dalla cessazione del fumo, o a entrambi i fattori. Qualora un paziente febbrile inizi a manifestare segni o sintomi da sovradosaggio di clozapina (ad es., sedazione, mioclono, convulsioni) può essere necessario ridurre la posologia fino alla metà. È opportuno mantenere il dosaggio ridotto fino a tre giorni dopo la risoluzione della febbre; ritornare poi gradualmente alla dose abituale. Laddove disponibile, il dosaggio plasmatico di clozapina può facilitare la decisione del clinico.

Se i pazienti trattati con clozapina diventano sintomatici con febbre e sintomi simil-influenzali, l'emergere di segni e sintomi di tossicità da clozapina può richiedere la riduzione di clozapina fino a metà della dose somministrata. Si continui poi con la dose più bassa fino a 3 giorni dopo che la febbre è diminuita, quindi aumentare la clozapina in modo graduale fino alla dose iniziale. Ove disponibili, la misurazione dei livelli ematici di clozapina aiutano a facilitare il processo decisionale clinico, in particolare dopo un sostanziale cambiamento del dosaggio, una risposta inadeguata o effetti avversi inattesi.

[\[link\]](#) [\[link\]](#)

### **Esistono interazioni tra clozapina e i farmaci comunemente utilizzati nel trattamento di COVID-19?**

Clozapina può interagire con alcuni dei farmaci comunemente (o sperimentalmente) utilizzati nel trattamento di COVID-19, con effetti potenzialmente rilevanti. Tali associazioni, pertanto, vanno valutate e monitorate con attenzione. Di seguito alcuni dei rischi osservati:

- Lopinavir/ritonavir: allungamento QTc; incremento dei livelli plasmatici di clozapina
- Atazanavir: incremento dei livelli plasmatici di clozapina
- Cloroquina/idrossicloroquina: aumentato rischio di tossicità ematologica; allungamento QTc; incremento dei valori plasmatici di clozapina (lieve)
- Azitromicina: allungamento QTc
- Claritromicina: incremento dei livelli plasmatici di clozapina (lieve)
- Sulfametossazolo: aumentato rischio di tossicità ematologica
- Ribavirina: aumentato rischio di tossicità ematologica
- Tocilizumab: aumentato rischio di tossicità ematologica
- IFN-beta: aumentato rischio di tossicità ematologica

Per la sua azione sedativa, inoltre, clozapina può aumentare il rischio di depressione respiratoria.

[\[link\]](#) [\[link\]](#)

### **I pazienti in terapia con clozapina hanno un rischio aumentato di contrarre COVID-19?**

Non vi è una risposta certa. Per approfondimenti si consulti l'[articolo collegato](#).