

Pierwszorazowa uporczywa neutropenia u pacjenta przewlekle leczonego klozapiną po szczepieniu przeciwko COVID-19, krótko poprzedzającym infekcję wirusem SARS-CoV-2 – opis przypadku

First onset of persistent neutropenia in patient undergoing long-term clozapine treatment after vaccination against COVID-19 and SARS-CoV-2 infection in short interval – a case report

Alicja Kawalec^{1,2}, Lena Cichoń^{1,2}, Krzysztof Wilczyński^{1,2},
Małgorzata Janas-Kozik^{1,2}

¹ Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Wiekui Rozwojowego,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

² Centrum Pediatrii Jana Pawła II, Sosnowiec, Polska

Summary

Clozapine is one of the most effective antipsychotic drugs, but its use is limited due to the possibility of severe side effects, such as neutropenia and agranulocytosis. The risk of these complications is the highest at the beginning of the treatment, but they can occur later, particularly when additional risk factors are present. In the described case, either COVID-19 vaccination or the infection itself led to severe neutropenia, which recurred during subsequent independent trials of other antipsychotic drugs. The paper presents the case of a 23-year-old woman diagnosed with early-onset, treatment-resistant schizophrenia who had been undergoing clozapine treatment with satisfying outcome for over 10 years. A week after the first dose of an mRNA vaccine against COVID-19, the patient developed a severe SARS-CoV-2 infection and experienced an extreme neutropenia, followed by a change of treatment. Although the patient fully recovered from the infection, the re-stabilization of her mental state remained unsatisfactory. The introduction of various newly implemented antipsychotic drugs led to partial improvement or another decline in the neutrophil count, despite discontinuing the use of clozapine.

The authors discuss a few possible pathomechanisms. Based on our current knowledge, this is the first reported case of persistent neutropenia triggered by various antipsychotic drugs following exposure to SARS-CoV-2 antigens.

Słowa klucze: klozapina, COVID-19, neutropenia

Key words: clozapine, COVID-19, neutropenia

Wstęp

Wprowadzenie leków przeciwpsychotycznych stanowiło początek nowoczesnego leczenia chorób psychicznych. Ich skuteczność w leczeniu szerokiego spektrum zaburzeń psychicznych umożliwiła milionom ludzi na całym świecie powrót do zdrowia i odpowiednie funkcjonowanie we wszystkich dziedzinach życia. Jednakże u niektórych pacjentów występują zaburzenia odporne na standardowe leczenie pierwszego rzutu. W takich wypadkach znajduje zastosowanie lek charakteryzujący się najwyższą skutecznością wśród leków przeciwpsychotycznych – kłozapina.

Kłozapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym wykorzystywanym w leczeniu schizofrenii ze względu na jej doskonałą skuteczność – w grupie pacjentów, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej poprawy po pierwszych rzutach leczenia, istotna poprawa stanu psychicznego po włączeniu kłozapiny jest widoczna u ponad 1/3 z nich. Początkowo kłozapina była uważana za najkorzystniejszą opcję terapeutyczną, kiedy jednak w 1977 roku de la Chapelle i wsp. [1] opisali pierwszy przypadek ciężkiej agranulocytozy wywołanej kłozapiną, a w 1975 r. odnotowano dziewięć zgonów z powodu agranulocytozy kłozapiną w Finlandii, jej bezpieczeństwo zostało podane w wątpliwość. Lecz dalsze badania dowiodły, że przy starannym monitorowaniu liczby neutrofilii i morfologii krwi kłozapina pozostaje skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną [2, 3]. Obecnie jest ona uznawana za bardzo skuteczny lek, stosowany u pacjentów, którzy nie uzyskali poprawy stanu psychicznego na lekach pierwszego rzutu, wprowadzenie i kontynuowanie terapii odbywa się wszakże pod ścisłą kontrolą morfologii ze względu na możliwość pojawienia się ciężkich skutków ubocznych.

Neutropenia występuje, gdy bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) jest mniejsza niż 1500/ μ l. Stan, gdy ANC jest niższy niż 500/ μ l, określa się jako ciężką neutropenię lub agranulocytozę [4]. Neutropenię związaną z leczeniem kłozapiną zgłaszano u 3,8% pacjentów [5], podczas gdy prawdopodobieństwo agranulocytozy jest dziesięciokrotnie mniejsze, gdyż dotyczy ona 0,4% pacjentów leczonych kłozapiną [6]. Agranulocytoza zwykle występuje w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia i objawia się gorączką, bólem gardła i owrzodzeniami jamy ustnej. Faza ostra trwa około 12 dni i może być skrócona przez zastosowanie czynnika stymulującego wzrost granulocytów. Prawdopodobne czynniki ryzyka to płeć żeńska, starszy wiek i azjatyckie pochodzenie etniczne. W literaturze przedmiotu dostępne są doniesienia sugerujące, że ryzyko neutropenii i agranulocytozy spowodowane leczeniem kłozapiną ma podłoże genetyczne. Dokładny mechanizm genetyczny nie jest znany, ale kilka mutacji genetycznych jest analizowanych pod kątem większego ryzyka wystąpienia tego skutku ubocznego – są to przede wszystkim intronowy polimorfizm pojedynczego nukleotydu 6672G>C genu DQB1, a także polimorfizmy intronowe dwóch genów transportera wątrobowego (SLCO1B3 i SLCO1B7). Patogeneza wadliwego procesu pozostaje niejasna, lecz najnowsze badania nad metabolitami kłozapiny, N-desmetylokłozapiną i N-tlenkiem kłozapiny, wykazały, że N-desmetylokłozapina była toksyczna dla progenitorów granulocytów (CFU-GM) w stężeniach 3–6-krotnie wyższych niż normalnie osiągnięte podczas leczenia [7]. Inne badania podkreślają rolę pośredniego metabolitu – jonu nitroniowego, który jako jedna z reaktywnych form tlenu jest czynnikiem uszkadzającym komórki progenitorowe [8].

Leki przeciwpsychotyczne należą do szerokiego zakresu czynników powodujących zmniejszenie liczby białych krwinek. Jednym z nich jest również wirus SARS-CoV-2. Badania przeprowadzone na początku pandemii COVID-19 wykazały, że w ogólnej populacji osób zainfekowanych leukopenia występuje częściej niż neutropenia [9]. Jednak wraz z rosnącą liczbą przypadków w populacji pacjentów poddawanych stabilnemu i długotrwałemu leczeniu klozapiną przed zakażeniem zaobserwowano, że w tej grupie bardziej charakterystyczny jest przejściowy spadek ANC [10]. Przyczyna tego zjawiska nie jest znana. W jednym z badań zasugerowano, że klozapina może modyfikować odpowiedź immunologiczną, powodując spadek miana immunoglobulin czy właśnie ilości granulocytów [11]. Co więcej, wraz z wprowadzeniem szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 pojawiły się doniesienia na temat jej interakcji z klozapiną i wyższego ryzyka neutropenii poszczepiennej. W Japonii, gdzie schematy monitorowania morfologii w trakcie leczenia klozapiną należą do najbardziej restrykcyjnych, u jednego pacjenta wystąpił zauważalny spadek ANC trzeciego dnia po otrzymaniu szczepionki, ze stopniową poprawą do wartości początkowych około siódmego dnia. Schemat ten powtórzył się również po podaniu drugiej dawki szczepionki [12]. Podobny efekt obserwowano w badaniu Veermana i wsp. [13], gdzie u 20 osób po pierwszej dawce szczepionki i u 16 po drugiej dawce wystąpiły nieprawidłowości w zakresie morfologii krwi. Odnotowano istotny spadek poziomu leukocytów po obu dawkach oraz obniżenie liczby neutrofilów po drugiej dawce szczepionki. Co ciekawe, zjawisko to skorelowane było z istotnym wzrostem stężenia klozapiny w surowicy, następującym po szczepieniu pomimo braku zmian w dawkowaniu [13].

Celem opisywanego studium przypadku jest analiza możliwych powodów występowania ciężkiej neutropenii po kontakcie z antygenami wirusa SARS-CoV-2 u pacjenta długotrwale leczonego klozapiną, a także zwrócenie uwagi na patomechanizmy tego zjawiska, jego prezentację kliniczną oraz możliwe schematy postępowania w odpowiedzi na jego wystąpienie.

Opis przypadku

Opisywana pacjentka to 23-letnia kobieta z lekooporną schizofrenią i zaburzeniami ze spektrum autyzmu, leczona skutecznie klozapiną przez okres 10 lat. Upřednio podejmowano nieudane próby leczenia olanzapiną, aripiprazolem, haloperidolem, zyklopiptoksolem i rysperydonem. Pacjentka w trakcie docelowej terapii wykonywała regularne badania krwi, w których nigdy nie zaobserwowano odchyłeń w zakresie odsetka leukocytów. W okresie bezpośrednio poprzedzającym infekcję COVID-19 stosowana dawka klozapiny wynosiła 225 mg na dobę.

W 2022 roku pacjentce podano pierwszą dawkę szczepionki mRNA przeciwko wirusowi SARS-CoV-2. Tydzień później została ona przyjęta na oddział ratunkowy z ciężkimi objawami oddechowymi i gorączką. Szybki test antygenowy potwierdził infekcję COVID-19, a tomografia komputerowa klatki piersiowej ujawniła zapalenie płuc z rozlanymi zmianami zapalnymi w obu płucach, odpowiadającymi typowej prezentacji klinicznej dla tego patogenu. Szczególnie niepokojącym elementem obrazu klinicznego był nagły spadek liczby granulocytów, obserwowany w morfologii

krwi, jako że w badaniu przeprowadzonym trzy tygodnie przed infekcją wyniki były prawidłowe, natomiast na oddziale ratunkowym stwierdzono stężenie neutrofilii na poziomie 200/ μ l. Ze względu na zły stan somatyczny pacjentka została przyjęta na oddział chorób wewnętrznych, gdzie podano jej czynnik wzrostu granulocytów oraz zdecydowano o wstrzymaniu terapii klozapiną. To doprowadziło do pogorszenia stanu psychicznego pacjentki, dlatego włączono arypiprazol.

Po wyleczeniu zakażenia COVID-19 pacjentka została wypisana z oddziału chorób wewnętrznych w zadowalającym stanie somatycznym, jednakże z niewystarczającą poprawą stanu psychicznego, jako że zmiana leku przeciwpsychotycznego doprowadziła do nasilenia objawów psychotycznych. Ze względu na ograniczone możliwości udzielania świadczeń z zakresu psychiatrii w ramach oddziału chorób wewnętrznych pacjentka została przekazana do dalszej ambulatoryjnej opieki psychiatrycznej. W trakcie konsultacji zaproponowano rozważenie wprowadzenia terapii elektrowstrząsowej, na którą pacjentka nie wyraziła zgody. Odmowa ta była podtrzymywana przez cały okres zaostrzenia objawów psychotycznych. W związku z tym zdecydowano o dodatkowym wdrożeniu kwetiapiny. W kolejnych tygodniach kontrolne badanie krwi wykazało ANC na poziomie 750/ μ l i liczbę białych krwinek (WBC) na poziomie $2,62 \times 10^9/l$. Pacjentka była konsultowana hematologicznie ze względu na zaobserwowany spadek wartości neutrofilii i leukocytów w kontrolnej morfologii krwi. Po konsultacji zdecydowano o przerwaniu terapii kwetiapiną i wdrożeniu rysperydonu, jednak nie tylko nie poprawiło to obrazu krwi, lecz spowodowało też jego dalsze pogorszenie. Pacjentka została ponownie skonsultowana hematologicznie. W trakcie konsultacji hematolog stwierdził, że „cały obraz wskazuje na neutropenię zakaźną, chociaż nie można wykluczyć wpływu długotrwałego leczenia przeciwpsychotycznego. Pomimo neutropenii u pacjentki nie występują objawy infekcji, więc nie ma wskazań do podawania czynnika wzrostu granulocytów – lek ten powinien być stosowany tylko w przypadku wystąpienia ciężkiej infekcji. Obecnie pacjentka wymaga jedynie okresowej kontroli morfologii. Należy stosować leki przeciwpsychotyczne o najmniejszym wpływie na morfologię krwi. Nie stwierdzono wskazań do rozszerzenia diagnostyki hematologicznej”.

Ze względu na ponowne zmniejszenie stężenia neutrofilii (380/ μ l) przerwano stosowanie rysperydonu i rozpoczęto leczenie lurazydonem. Po modyfikacji leczenia wyniki krwi uległy poprawie (WBC $3,03 \times 10^9/l$; ANC 1700/ μ l), jednakże stan psychiczny pacjentki się pogarszał, więc dawkę lurazydonu zwiększono do 111 mg. Niestety pacjentka zaczęła wykazywać silne objawy pozapiramidowe, wymagające wprowadzenia biperydenu, ale skutek tej interwencji był niezadowalający. Dalsza progresja działań niepożądanych doprowadziła do przyjęcia pacjentki na oddział psychiatryczny poza miejscem zamieszkania. Podczas hospitalizacji podjęto próbę zmniejszenia dawek stosowanych leków, co doprowadziło do nasilenia objawów psychotycznych. Z tego powodu dołączono amisulpryd, co spowodowało drastyczny spadek ANC, a następnie infekcję. Ostatecznie podjęto decyzję o ponownym wprowadzeniu lurazydonu, ale tym razem z gorszym efektem klinicznym. Pacjentka została wypisana ze szpitala w stabilnym stanie somatycznym, aczkolwiek w zakresie stanu psychicznego uzyskano jedynie umiarkowaną poprawę. Pacjentka została skierowana do dalszego leczenia w trybie

ambulatoryjnym. Informacje dotyczące decyzji diagnostycznych są ograniczone do tych zawartych w wypisie.

Ostatni kontakt pacjentki z lekarzem prowadzącym nastąpił w grudniu 2022 roku. Podczas rozmowy telefonicznej pacjentka prezentowała umiarkowane nasilone objawy psychotyczne oraz zwiewne zaburzenia toku myślenia. Od tamtego czasu dalszy los pacjentki nie jest znany.

Tabela. Podsumowanie porządku chronologicznego

Data	Wydarzenie
2012	Początek choroby, nieudane próby leczenia, wprowadzenie klozapiny z satysfakcjonującym efektem.
2012–2022	Skuteczna terapia klozapiną, regularna kontrola morfologii krwi.
II 2022	Otrzymanie szczepionki przeciwko wirusowi SARS-CoV-2.
II 2022 (po tygodniu od szczepienia)	Ciężka infekcja COVID-19, neutropenia 200/ μ l, odstawienie klozapiny, włączenie arypiprazolu.
III 2022	Pogorszenie stanu psychicznego, włączenie kwetiapiny.
IV 2022	Dalsze pogorszenie stanu psychicznego, konsultacja hematologiczna, włączenie rysperydonu zamiast kwetiapiny.
V 2022	Dalsze pogorszenie stanu psychicznego.
VI 2022	Rekonsultacja hematologiczna.
VII 2022	Odstawienie rysperydonu i włączenie lurazydonu, poprawa parametrów krwinek białych.
VIII 2022	Utrzymująca się poprawa parametrów krwinek białych, niesatysfakcjonująca poprawa stanu psychicznego, zwiększenie dawki lurazydonu.
IX 2022	Pojawienie się znacznych dyskinez, włączenie biperydenu.
X 2022	Pogłębienie się skutków ubocznych stosowanych leków, przyjęcie do Oddziału Psychiatrycznego.
XI 2022	W trakcie pobytu na oddziale podjęta próba odstawienia leków skutkowało pogorszeniem się objawów psychotycznych. Zdecydowano o włączeniu amisulprydu, co doprowadziło do neutropenii i ciężkiej infekcji. Ponownie włączono lurazydon, jednak z niesatysfakcjonującym efektem. Pacjentka wypisana z częściową poprawą stanu psychicznego.
XII 2022	Ostatni kontakt z pacjentką – rozmowa telefoniczna w ramach teleporady.

Dyskusja i wnioski

Szeroki wachlarz skutków ubocznych leków i konieczność ich długotrwałego stosowania sprawiają, że w praktyce klinicznej często konieczne jest rozróżnienie

między skutkami ubocznymi spowodowanymi leczeniem przeciwpsychotycznym a tymi wynikającymi z niezależnych czynników ryzyka, takich jak zakażenia lub choroby somatyczne. Niestety różnicowanie tych zjawisk stanowi duże wyzwanie. W opisywanym przypadku klinicznym bezpośrednia przyczyna utrzymującej się ciężkiej neutropenii nie jest jednoznaczna, dlatego każdą możliwą przyczynę należy dokładnie przeanalizować.

Rozważania metodyczne warto rozpocząć od wyjaśnienia specyfiki leczenia tej konkretnej pacjentki. Prowadzenie leczenia schizofrenii rozpoczęło się od wprowadzenia i ustabilizowania leczenia przez specjalistę psychiatrii dziecięcej, jako że pacjentka była niepełnoletnia, ale na początku wydarzeń opisywanych w niniejszym artykule wciąż była pod jego opieką. Ze względu na doświadczenie wynikające z ograniczonej podatności pacjentki na leczenie w wieku nastoletnim w zaprezentowanej sytuacji podjęto decyzję o potraktowaniu nietolerancji klozapiny w sposób tożsamy z jej nieskutecznością (na podstawie wytycznych dotyczących schizofrenii odpornej na leczenie klozapiną [14]). Z tego powodu zadecydowano o włączeniu leku uprzednio niestosowanego, czyli kwetiapiny, a następnie powrócono do leku uprzednio najlepiej tolerowanego, czyli rysperydonu. Według podobnej zasady zastosowano lurazydon w momencie wystąpienia znaczącej neutropenii wywołanej rysperydonem. W trakcie leczenia zrezygnowano ze stosowania leków, które mają najwyższy potencjał do powodowania neutropenii i agranulocytozy, takich jak klozapina (1,57%) i perazyina (0,52%). Preferowanym trybem prowadzenia farmakoterapii była monoterapia, gdyż polifarmakoterapia jest uznawana za czynnik ryzyka wystąpienia powikłań hematologicznych [15].

Postępowanie w oddziale chorób wewnętrznych, a także dalsze etapy leczenia, począwszy od pobytu pacjentki w szpitalu psychiatrycznym, oraz obecna opieka są prowadzone już przez innych specjalistów, w związku z tym nie ma możliwości przedstawienia leczenia pacjentki na bazie ich doświadczeń.

Chociaż leukopenia i neutropenia są powikłaniami łączonymi zwykle ze stosowaniem klozapiny, nie jest to jedyna substancja powodująca takie skutki uboczne. Pojedyncze przypadki neutropenii lub agranulocytozy opisano dla rysperydonu [16], amisulprydu [17], lurazydonu [18], olanzapiny [19], aripiprazolu [20] i kwetiapiny [21, 22]. Patofizjologia tego efektu ubocznego jest niejasna. Możliwe są przyczyny immunologiczne, ponieważ u niektórych pacjentów z wyższym ryzykiem agranulocytozy wywołanej powyższymi lekami obserwuje się specyficzny schemat antygenów leukocytarnych [17]. Wyjaśnienie to nie dotyczy jednak w pełni przedstawionego przypadku, ponieważ obserwowana uporczywa i nawracająca neutropenia wywoływana była przez różne leki przeciwpsychotyczne. Tego typu zjawisko nie było wcześniej opisywane, a w cytowanych powyżej artykułach, opisujących neutropenię występującą jako skutek stosowania różnych leków, spadek ANC był zwykle umiarkowany i miał charakter przejściowy [18], a w jednym z nich leukopenia pojawiła się tylko wtedy, gdy lek był stosowany razem z klozapiną [16]. Tymczasem w prezentowanym tutaj przypadku neutropenia i leukopenia występowały z różnym nasileniem przez ponad pół roku, z okresowym pogorszeniem związanym ze zmianami w leczeniu, pomimo iż klozapina nie została w tym czasie ponownie wdrożona. Istnieje jeden potencjalnie

Przy czym neutropenia mogła być spowodowana bezpośrednio przez samo szczepienie. Pierwsze doniesienia o neutropenii po szczepieniu przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 u pacjentów leczonych klozapiną opisywały zmiany ANC po drugiej dawce szczepionki [31, 32], ale ten sam efekt można było także zauważyć po pierwszej dawce [12]. Większość doniesień pochodziła z Japonii, gdyż jest to kraj o najsurowszych przepisach dotyczących leczenia klozapiną, które zakładają monitorowanie morfologii krwi u leczonych nią pacjentów co dwa tygodnie, a sam lek pierwszorazowo jest obowiązkowo wdrażany w ramach lecznictwa zamkniętego [33]. W raportach pochodzących z tego kraju również spadki ANC występowały głównie u pacjentów na początku leczenia. Badanie przeprowadzone na większej grupie pacjentów wykazało, że jeśli już granulocytopenia wystąpiła, to najczęściej miała łagodny charakter i obejmowała niewielką grupę pacjentów – 3% po pierwszej dawce i 5% po drugiej, a zmiany w schemacie leczenia i monitorowania nie były konieczne. Bardziej niepokojący był wzrost stężenia klozapiny w surowicy bez zmiany dawki, który był obecny u 22% pacjentów po pierwszej dawce i 29% z nich po drugiej [13]. W jednym ze wspomnianych przypadków wzrost był na tyle znaczący, że spowodował objawy toksyczności, takie jak letarg, nadmierne ślinienie się, opadanie głowy i sedacja [34]. Obserwowany wzrost można wyjaśnić hamowaniem cytochromu P450 1A2 odpowiedzialnego za metabolizm klozapiny, wtórnie do szczepienia [35]. Jest to także potencjalne wytłumaczenie wystąpienia neutropenii.

Wreszcie w jednym z ostatnio opublikowanych opisów przypadków odnotowano niższą skuteczność szczepienia u dwóch pacjentów stosujących klozapinę. Obaj otrzymali jednodawkowe szczepionki Johnson & Johnson bez dawki przypominającej, a ich poziom przeciwciał IgG był nieoczekiwanie niski, co sugeruje zahamowanie immunizacji spowodowanej przez lek przeciwpsychotyczny [36]. Lecz jedyny dostępny przegląd systematyczny na ten temat wykazał, że chociaż u pacjentów stosujących klozapinę obserwuje się niższą liczbę neutrofilów w przebiegu COVID-19, w grupie tej nie stwierdza się ani większej podatności na tę chorobę, ani cięższego obrazu klinicznego [37].

Przyczyny utrzymującej się neutropenii w przedstawionym powyżej przypadku nie są znane. Prawdopodobnie patomechanizm był taki sam jak sugerowany dla innych cytowanych przypadków, jednakże w przeciwieństwie do nich zmiany wywołane szczepieniem lub samą infekcją nie były przejściowe. Możliwe również, że przytoczone w ramach dyskusji przypadki prezentowałyby się podobnie przy dłuższej obserwacji. Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem są synergiczne skutki uboczne stosowanych leków, zmiany w metabolizmie cytochromu i uszkodzenia wywołane samą infekcją, które łącznie doprowadziły do długotrwałej nieprawidłowej reakcji na leki inne niż klozapina.

Podsumowując, przedstawiony przypadek ciężkiej neutropenii należy traktować jako swego rodzaju anomalie, do której powstania przyczyniło się kilka z przytoczonych patomechanizmów, synergicznie potęgując opiswany skutek uboczny. Należy przyjąć, że kontynuacja leczenia klozapiną w czasach globalnej pandemii COVID-19 jest dla pacjentów korzystniejsza niż nagłe przerwanie terapii, a jednocześnie – mając na uwadze możliwe skutki uboczne – powinno się zachować czujność i monitorować

proces terapeutyczny, tak aby szybko zareagować w razie pogorszenia stanu klinicznego pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Chapelle de la A, Kari C, Nurminen M, Hernberg S. *Clozapine-induced agranulocytosis. A genetic and epidemiologic study*. Hum. Genet. 1977; 37(2): 183–194. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/885538/>.
2. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. *Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; 2009(1): CD000059. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000059.pub2/full>.
3. Kripke C. *Clozapine vs. other atypical anti psychotics for schizophrenia*. Am. Fam. Physician 2011; 83(3): 260–261. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006633.pub2/full>.
4. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. *Prevalence of neutropenia in the U.S. population: Age, sex, smoking status, and ethnic differences*. Ann. Intern. Med. 2007; 146(7): 486–492.
5. Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C i wsp. *Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia*. Acta Psychiatr. Scand. 2018; 138(2): 101–109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786829/>.
6. Li X-H, Zhong X-M, Lu L, Zheng W, Wang S-B, Rao W-W i wsp. *Psychological medicine the prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: A comprehensive meta-analysis of observational studies*. Psychol. Med. 2020; 50(4): 583–594. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000369>.
7. Mijovic A, MacCabe JH. *Clozapine-induced agranulocytosis*. Ann. Hematol. 2020; 99(11): 2477–2482. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32815018/>.
8. Wiciński M, Węclawicz MM. *Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: Mechanisms and monitoring*. Curr. Opin. Hematol. 2018; 25(1): 22–28. https://journals.lww.com/co-hematology/Fulltext/2018/01000/Clozapine_induced.6.aspx.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y i wsp. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study*. Lancet 2020; 395(10223): 507–513. <http://www.thelancet.com/article/S0140673620302117/fulltext>.
10. Bonaccorso S, Ricciardi A, Ouabbou S, Theleritis C, Ross-Michaelides A, Metastasio A i wsp. *Clozapine, neutropenia and Covid-19: Should clinicians be concerned? 3 months report*. Brain Behav. Immun. Health 2021; 13: 100212.
11. Gee S, Taylor D. *COVID-19 infection causes a reduction in neutrophil counts in patients taking clozapine*. J. Psychiatry Neurosci. 2021; 46(2): E232–237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33703870/>.
12. Takaki M, Yada Y, Sakamoto S, Fujiwara M, Okahisa Y, Yamada N. *A decrease of neutrophils after COVID-19 vaccination in a treatment-resistant patient with schizophrenia taking clozapine*. J. Clin. Psychopharmacol. 2022; 42(3): 324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35322409/>.
13. Veerman SRT, Moscou T, Bogers JPAM, Cohen D, Schulte PFJ. *Clozapine and COVID-19 vaccination: Effects on blood levels and leukocytes. An observational cohort study*. Acta Psychiatr. Scand. 2022; 146(2): 168–178. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35322409/>.
14. Kerwin RW, Bolonna A. *Management of clozapine-resistant schizophrenia*. Adv. Psychiatr. Treat. 2005; 11(2): 101–106. <https://www.cambridge.org/core/journals/advances-in-psychiatric-treatment>.

- treatment/article/management-of-clozapineresistant-schizophrenia/050D25874D35C3C8DC03301621D56F99.
15. Glocker C, Grohmann R, Burkhardt G, Seifert J, Bleich S, Held T i wsp. *Antipsychotic drug-induced neutropenia: Results from the AMSP drug surveillance program between 1993 and 2016*. J. Neural. Transm. 2023; 130(2): 153–163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36653686/>.
 16. Finkel B, Lerner AG, Oyffe I, Sigal M. *Risperidone-associated agranulocytosis [2]*. Am. J. Psychiatry 1998; 155(6): 855–856.
 17. Pickard L, Fordham N, Koh M. *Amisulpride induced agranulocytosis: A case report*. Ann. Hematol. 2016; 95(7): 1193–1195. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-016-2656-4>.
 18. Singh S, Ahmad H, John AP. *Lurasidone associated neutropenia*. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2017; 51(10): 1055. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867417708869?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed.
 19. Naumann R, Felber W, Heilemann H, Reuster T. *Olanzapine-induced agranulocytosis*. Lancet 1999; 354(9178): 566–567.
 20. Felin T, Naveed S, Chaudhary AM. *Aripiprazole-induced neutropenia: Case report and literature review*. J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv. 2018; 56(5): 21–24.
 21. Glocker C, Grohmann R, Schulz H. *Fatal agranulocytosis associated with quetiapine in monotherapy*. J. Clin. Psychopharmacol. 2017; 37(5): 625–627. https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2017/10000/Fatal_Agranulocytosis_Associated_With_Quetiapine.27.aspx.
 22. Somani A, Sharma M, Singh SM. *Neutropenia associated with quetiapine and sertraline: A case report and review of literature*. Asian J. Psychiatr. 2017; 26: 129–130.
 23. Lander M, Bastiampillai T. *Neutropenia associated with quetiapine, olanzapine, and aripiprazole*. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2011; 45(1): 89. <https://journals.sagepub.com/doi/10.3109/00048674.2010.524624>.
 24. Siwek M. *Potencjalna toksyczność klozapiny wynikająca z interakcji*. Psychiatr. Psychol. Klin. 2015; 15(2): 86–91.
 25. Siskind D, Honer WG, Clark S, Correll CU, Hasan A, Howes O i wsp. *Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic*. J. Psychiatry Neurosci. 2020; 45(3): 222–223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297722/>.
 26. Ohlis A, Sörberg Wallin A, Sarafis A, Sjöqvist H, MacCabe JH, Ahlen J i wsp. *Clozapine treatment and risk of severe COVID-19 infection*. Acta Psychiatr. Scand. 2022; 145(1): 79–85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34676888/>.
 27. Goldani AAS, Rabelo-Da-ponte FD, Feiten JG, Lobato MIR, Belmonte-De-abreu PS, Gama CS. *Risk of neutropenia among clozapine users and non-users: Results from 5,847 patients*. Rev. Bras. Psiquiatr. 2022; 44(1): 21–25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34730717/>.
 28. Moga S, Teodorescu A, Ifteni P, Petric PS, Miron AA. *Clozapine and neutropenia in patients with schizophrenia and SARS-CoV-2 infection*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2022; 18: 977–983. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35547265/>.
 29. Ramli FF, Ali A, Syed Hashim SA, Kamisah Y, Ibrahim N. *Reduction in absolute neutrophil counts in patient on clozapine infected with covid-19*. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18(21): 11289.
 30. Pereira VC, Stefani de DZ, Braga AGO, Domingues JFR, Santos-Junior dos A, Dalgalarondo P i wsp. *Severe granulocytopenia in a patient on long-term use of clozapine and with COVID-19*. Psychiatry Res. 2021; 305: 114171. [/pmc/articles/PMC8364139/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34730717/).

31. Imai T, Ochiai S, Ishimaru T, Daitoku H, Miyagawa Y, Fukuhara R i wsp. *A case report: Clozapine-induced leukopenia and neutropenia after mRNA COVID-19 vaccination*. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2022; 42(2): 238–240. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166466/>.
32. Tomita T, Sakamoto Y, Saito M, Hashimoto K, Ono Y, Nakamura K. *Two patients with schizophrenia treated with clozapine developed neutropenia after receiving a COVID-19 vaccine*. *Int. Med. Case Rep. J.* 2022; 15: 29–33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35115846/>.
33. Nielsen J, Young C, Ifteni P, Kishimoto T, Xiang YT, Schulte PFJ i wsp. *Worldwide differences in regulations of clozapine use*. *CNS Drugs.* 2016; 30(2): 149–161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884144/>.
34. Chengappa KNR, Thomas J, Kahn CE, Clinebell K, Mullen KK, Arbutiski L i wsp. *COVID-19 infection, fluctuations in the clozapine/norclozapine levels and metabolic ratio and clozapine toxicity: An illustrative case-report*. *Schizophr. Res.* 2022; 244: 66. [/pmc/articles/PMC9117158/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35117158/).
35. Thompson D, Delorme CM, White RF, Honer WG. *Elevated clozapine levels and toxic effects after SARS-CoV-2 vaccination*. *J. Psychiatry Neurosci.* 2021; 46(2): E210–211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667055/>.
36. Fournier O, Sanders E, Fetter JC. *Low COVID-19 immunoglobulin G titers following vaccination and breakthrough infection in patients taking clozapine*. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2022; 24(6): 43911. <https://www.psychiatrist.com/pcc/covid-19/low-covid-19-immunoglobulin-g-titers-following-vaccination-breakthrough-infection-patients-taking-clozapine>.
37. Giles G, Varghese S, Shymko G, Nguyen T, Waters F. *Clozapine therapy and COVID-19: A systematic review of the prevalence rates, health outcomes, hematological markers, and patient perspectives*. *Schizophr. Bull.* 2023; 49(1): 53. [/pmc/articles/PMC9620749/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35117158/).

Adres: Alicja Kawalec
Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska
e-mail: alicja.d.kawalec@gmail.com

Otrzymano: 3.08.2023

Zrecenzowano: 4.09.2023

Otrzymano po poprawie: 2.10.2023

Przyjęto do druku: 12.10.2023