



**Tablo 1:** **Klozapin tedavisi – COVID-19 pandemisi sürecinde klozapin kullanan hastaların yönetimi**

*Her bölümdeki sorular birbiriyle bağlantılıdır ve birlikte okunmalıdır.*

*Her sorunun altında kılavuz önerilerini destekleyen verilere ait kaynakların web bağlantıları bulunmaktadır.*

*Bu belge “How to manage patients on clozapine during the COVID-19 pandemic” başlıklı kılavuzun Türkçe tercüme ve adaptasyonu niteliğindedir.* [*https://oxfordhealthbrc.nihr.ac.uk/our-work/oxppl/covid-19-and-mental-health-guidance/*](https://oxfordhealthbrc.nihr.ac.uk/our-work/oxppl/covid-19-and-mental-health-guidance/)

*Hakan Yılmaz, Bahtiyar Umut Özer, Ayşe Kurtulmuş*

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinik soru**  | **Kılavuz** |
|  |  |
| **Klozapine başlamak** |
| **Hastalarıma klozapin başlayabilir miyim?**[[link](https://www.rcpsych.ac.uk/about-us/responding-to-covid-19/responding-to-covid-19-guidance-for-clinicians/community-and-inpatient-services-covid-19-guidance-for-clinicians)1][[link5](http://jpn.ca/wp-content/uploads/2020/04/45-4-200061.pdf)] | **Bu dönemde, rutin kan takiplerinin sürdürülebilirliği ve devamlılığı güvence altına alınmadığı sürece, hastalara güvenli bir şekilde klozapin başlamak pek olası değildir.** Ancak, ilgili hekimlerin tavsiyeleri üzerine, bazı nadir klinik durumlarda yatan hastalarda klozapin başlamak doğru bir yaklaşım olabilir (Yatan hasta servisleri ile ilgili ek öneriler için Tablo 2A ya bakınız). Klozapin başlanacak hastalarda, tedavinin ilk 6 ayında mutlak nötrofil sayısı takibi için mevcut ulusal protokollere uyulması önerilir.*(Türkiye’ de klozapin takibi için ilacın başlandığı ilk 18 hafta içerisinde haftada bir, daha sonra ise 4 haftada bir olmak koşuluyla lökosit ve mümkünse nötrofil sayımı yapılmaktadır.)* |
| **Olası COVID-19 vakalarında Beyaz Küre Sayısı (WBC) ölçümü ve değerlendirilmesi** |
| **Klozapin kullanan hastalar enfeksiyon semptomları veya COVID-19 semptomları gösterirse ne yapmalıyım?**[[link](https://www.rcpsych.ac.uk/about-us/responding-to-covid-19/responding-to-covid-19-guidance-for-clinicians/community-and-inpatient-services-covid-19-guidance-for-clinicians)1][[link](https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/policy/clozapine---emergency-protocol-for-patients-on-monthly-monitoring.pdf?sfvrsn=555b86d5_2)2][[link5](http://jpn.ca/wp-content/uploads/2020/04/45-4-200061.pdf)][[link8]](https://www.sps.nhs.uk/articles/clozapine-drug-monitoring-in-primary-care-during-covid-19-for-stable-patients/)[[link9]](https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/covid-19-and-psychotropics-%284%29.pdf?sfvrsn=9dc3dd1e_4) | **COVID-19 benzeri semptomların nötropeni ile ilişkili insidental (COVID-19 dışı) enfeksiyonlara bağlı olarak da ortaya çıkabileceğini unutmayın.** Klozapin kullanan ve ateş, boğaz ağrısı, grip benzeri semptomlar gibi enfeksiyon semptomları olan hastalarda **acil nötrofil sayımı** önerilir. (Hastalara kan sonuçları çıkana kadar klozapin kullanımını askıya almaları söylenebilir. Bu kan tetkikleri yapılmadan klozapin kullanımına devam edilmesi lisans dışı kullanıma girer.)**Klozapin monitorizasyon protokolleri ile ilgili yerel kılavuzlara başvurun** (örneğin, Oxford Health NHS Trust’ ın klinisyen kılavuzları için bağlantıya [tıklayınız](http://www.oxfordhealthformulary.nhs.uk/docs/Clozapine%20-%20information%20for%20health%20care%20professionals%20-%20COVID%2019%20memov3.pdf?UID=9231316452020421181841))Doktor tarafından acil değerlendirme, ilgili yerel protokollere göre yüzyüze veya telesağlık hizmeti aracılığıyla gerçekleştirilebilir.Eğer klozapin kullanan hasta ateş ve grip-benzeri semptomlar gösterirse, klozapin toksisitesi belirti ve bulgularının ortaya çıkması klinisyenlerin klozapin dozunu düşürmelerini gerektirebilir. Ateş düştükten sonraki 3 gün boyunca düşük dozda devam edin, sonrasında klozapin dozunu kademeli bir şekilde ateş öncesi dönemdeki doza yükseltin. Özellikle belirli bir doz değişikliğinden sonra, yetersiz yanıt alınması veya beklenmedik yan etkiler gelişmesi halinde mümkünse klozapin kan düzeyine bakılması klinik karar alma süreçlerine yardımcı olacaktır. Klozapin dozu ve monitorizasyonu ile ilgili her türlü değişiklik kararı hasta ve ailesine/bakım verenlerine bilgi verip danışarak ve bu süreçleri iyi bir şekilde kayıt altına alarak yapılmalıdır.**Hastaların yeterli şekilde bilgilendirildiğinden ve gerekli bilgi kaynaklarına erişim sağlayabildiğinden emin olun.** Eğer hastada klozapine bağlı ciddi bir yan etki olabileceğinden şüpheleniyorsanız, klozapini kesin ve gerekli incelemeleri yapın. COVID-19 semptomları özellikle myokardit ve nötropenik sepsis gibi klozapine bağlı yan etkileri taklit edebilir. Klozapinle ilişkili miyokardit, genellikle tedavinin ilk 6 haftasında ortaya çıkar. Bu nedenle, ilk dönemden sonra, herhangi bir miyokarditin klozapinle ilişkili olma olasılığı azalmaktadır. |
| **COVID-19 enfeksiyonundan da etkilenmiş olabilecek durumlarda WBC düzeyleri nasıl değerlendirilmelidir?**[[link](https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/policy/clozapine-and-blood-dyscrasias-in-patients-with-coronavirus-%28covid-19%29.pdf?sfvrsn=1d28f4b_2)3][[link11]](http://oxfordhealthbrc.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2021/02/QCen-Covid-19-Clozapine.docx)  | Coronavirus enfeksiyonu **lenfosit sayısını azaltabilir, açığa çıkan veriler nötrofilleri de geçici olarak azaltabileceğini göstermektedir.** **Klozapine bağlı nötropeni dışlanabiliyorsa, bu hastalar için klozapinin kesilmesi her zaman gerekli değildir.**COVID-19 hastalarının WBC düzeylerinin düşük olması muhtemeldir. Bu durum büyük oranda lenfosit düşüklüğüne bağlıdır. Klozapin izleminde kullanılan total WBC düzeylerinde bir düşüklük saptanması normal koşullarda klozapin tedavisinin kesilmesini gerektirebilir. **Ancak, klozapin tedavisini kesmenin amacı hastayı nötropeni ve agranülositozdan korumaktır. COVID-19 bağlamında ise, nötrofil seviyesinin normal veya tehlikeli olmayan düzeylerde olduğu durumlarda, WBC düşüklüğü saptansa dahi klozapin tedavisine güvenli bir şekilde devam edilebileceği düşünülmektedir.**  |
| **COVID-19 hastalarında WBC düşüklüğü halinde klozapin tedavisini kesmeli miyim?**[[link](https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/policy/clozapine-and-blood-dyscrasias-in-patients-with-coronavirus-%28covid-19%29.pdf?sfvrsn=1d28f4b_2)3][[link11]](http://oxfordhealthbrc.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2021/02/QCen-Covid-19-Clozapine.docx)  | Açığa çıkan veriler, COVID-19 ile enfekte olan klozapin kullanan hastalarda WBC, nötrofil ve lenfositlerde bir azalma olduğunu göstermektedir. Bu azalma hafif (ortalama 1x109 / L) ve geçicidir, 2 hafta içinde iyileşir.Kontrolsüz psikotik semptomların enfekte bir hastanın tedavisinin güvenli bir şekilde yönetilmesi noktasında güçlüklere yol açabileceği bir dönemde, **klozapin gibi etkili bir antipsikotik tedaviyi sonlandırmanın risklerini de göz önünde bulundurmak son derece önem arz etmektedir**.  |
| **Önerilen kan testi sıklığına uyma noktasında karşılaşılan güçlükleri nasıl yönetebilirim?** |
| **Kan tetkiklerinin sıklığını azaltabilir miyim?** [[link](https://www.rcpsych.ac.uk/about-us/responding-to-covid-19/responding-to-covid-19-guidance-for-clinicians/community-and-inpatient-services-covid-19-guidance-for-clinicians)1][[link](https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/policy/clozapine---emergency-protocol-for-patients-on-monthly-monitoring.pdf?sfvrsn=555b86d5_2)2][[link5](http://jpn.ca/wp-content/uploads/2020/04/45-4-200061.pdf)][[link6](https://www.psikiyatri.org.tr/TPDData/Uploads/files/SizofreniCOVID-20052020.pdf)][[link10]](https://www.gov.uk/drug-safety-update/clozapine-and-other-antipsychotics-monitoring-blood-concentrations-for-toxicity) | Herzaman olduğu gibi, klozapin alan hastaların **lökosit ve nötrofil sayılarının düzenli kan tetkikleri ile izlenmesi zorunludur.** Kan tetkiki isteme sıklığı ve yapılmış bir tetkikin ne kadar süre geçerli olacağı, klozapine bağlı nötropeni ve agranülositoz riskine bağlıdır. **Klozapini bu belirtilen süreler dışında reçete etmek (örn. geçerli bir tam kan sayımı olmaksızın) lisans dışıdır.** Ancak, pandemi sürecinde şu önerilere uyulabilir:Aylık monitorizasyon altında olan hastalarda,**Eğer hasta aşağıdaki kriterleri karşılıyorsa:*** 1 yıldan uzun süredir sürekli klozapin tedavisi altında olmak, ve
* daha önceki tetkiklerinde hiç bir zaman mutlak nötrofil sayısının <2000/µl (veya benign etnik nötropenisi olanlarda <1500/µl) altına düşmemiş olması,
* nötrofil sayımını yaptırmanın mevcut koşullarda pratik ve güvenli bir yolunun olmaması, ve
* klozapin tedavisinin kesilmesi halinde yüksek klinik kötüleşme riskine sahip olmak

**yakın tarihli bir nötrofil sayımı olmasa da klozapin tedavisine devam edilebilir.** Örn. bu durumda, pratikte, tam kan sayımının geçerliliği 12 haftaya kadar uzatılabilir, yani en son normal tam kan sayımından sonra maksimum 12 haftalık olacak şekilde hastaya ilaç reçete edilebilir. *(Not: Türkiye’de de COVID-19 sürecinde klozapin monitorizasyonu uygulaması ile ilgili,* [*Türkiye Psikiyatri Derneği’nin önerilerine göre*](https://www.psikiyatri.org.tr/TPDData/Uploads/files/SizofreniCOVID-20052020.pdf)*; en az bir yıldır düzenli klozapin kullanan ve düzenli aylık kontrollerde hemogramında herhangi bir bozulma saptanmamış bir hastada (Beyaz küre ≥ 3500 veya nötrofil ≥ 2000) kan kontrolü sıklığının 3 aya çıkarılabileceği belirtilmektedir.)***Ancak lütfen, klozapini aylık tam kan sayımları dışında reçete etmenin lisans dışı olduğunu akılda tutun.**6- 12 aydır klozapine devam etmekte olan hastalarda mutlak nötrofil sayısı monitorizasyonu ile ilgili kararlar vaka bazında yapılabilir.Tam kan monitorizasyonu dışında da, **klozapin kullanan hastaların yüzyüze veya telesağlık konsultasyonu aracılığı ile, düzenli klinik takiplerine devam etmesi ve olası ilaç yan etkileri bakımından izlenmesi gerekmektedir**. Birleşik Krallık'ta, şu anda, aşağıdaki klinik durumlarda klozapin toksisitesi açısından kan düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir:* hasta sigarayı bırakırsa veya elektronik sigaraya geçerse,
* klozapin kan düzeyini artırabilecek başka ilaç kullanımı varsa,
* pnömoni veya diğer ağır enfeksiyonların varlığında,
* yavaş (azalmış) klozapin metabolizasyonundan şüpheleniliyorsa,
* toksisiteden şüpheleniyorsa
 |
| **Self-izolasyondaki hastalarda kan tetkikleri nasıl yapılmalı?**[[link](https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/Managing-demand-and-capacity-across-MH-LDA-services_25-March-final.pdf)4] | Ruh sağlığı ekipleri, klozapin kullanan hastalarda rutin kan testlerinin yapılması gibi tedavinin bazı kritik yönlerinin bu süreçte nasıl sürdürülebileceğini gözden geçirmelidir.Hastaların self-izolasyonda olduğu ve test için kliniğe gelemediği durumlarda, hastaların rutin tedavi ve izlemlerinin sürdürülebilmesi için **alternatif düzenlemelerin yapılması** gerekmektedir. Bu amaçla, hastaların güvenli bir şekilde tedaviye devam edebilmesi için yapılması gereken tetkiklere yönelik tedavi ekibi tarafından ev ziyaretleri planlanabilir (yerel politika ve tavsiyelere bağlı olarak).  |
| **Personel eğitiminde herhangi bir değişiklik yapılması gerekir mi?**[[link](https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/Managing-demand-and-capacity-across-MH-LDA-services_25-March-final.pdf)4] | Zorunlu kan testlerini (ör. klozapin, lityum kullanan hastalarda) sürdürebilmek için yeterli bir personel havuzunun mevcut olduğundan emin olmak maksadıyla **fiziksel sağlık hizmetinin temel yönleri hakkında bilgi tazeleme ve beceri geliştirme eğitimlerini gözden geçirin**. Örneğin, diğer sağlık çalışanlarının kan alma eğitimi alması ve enfeksiyon kontrolü konusunda bilgi, beceri ve pratiklerinin tazelenmesi (lütfen yerel ve ulusal önerilere uyunuz). |
|  |  |
| **Klozapin kullanımı ve COVID-19 enfeksiyonu: Olası ek riskler** |
| **COVID-19 enfeksiyonu klozapin kan düzeylerini etkiler mi?**[[link](https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/policy/clozapine-and-blood-dyscrasias-in-patients-with-coronavirus-%28covid-19%29.pdf?sfvrsn=1d28f4b_2)3][[link5](http://jpn.ca/wp-content/uploads/2020/04/45-4-200061.pdf)] | **Ağır enfeksiyon tabloları, metabolizma üzerindeki direk etkileri dolayısıyla ya da sigara kullanımını bırakmanın hepatik enzim indüksiyonunu tersine çevirmesi nedeniyle (veya her ikisi de) bazen klozapin kan düzeyinde artış ile ilişkili olabilir.** Eğer klozapin kullanan hasta ateş ve grip-benzeri semptomlar gösterirse, klozapin toksisitesi belirti ve bulgularının ortaya çıkması klinisyenlerin klozapin dozunu düşürmelerini gerektirebilir. Ateş düştükten sonraki 3 gün boyunca düşük dozda devam edin, sonrasında klozapin dozunu kademeli bir şekilde ateş öncesi dönemdeki doza yükseltin. Özellikle belirli bir doz değişikliğinden sonra, yetersiz yanıt alınması veya beklenmedik yan etkiler gelişmesi halinde mümkünse klozapin kan düzeyine bakılması klinik karar alma süreçlerine yardımcı olacaktır.  |
| **Klozapin kullanan hastalar COVID-19 açısından daha fazla risk taşırlar mı?**[[link12]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417985/)[[link13](https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1071/rr)] | **Henüz net bir bilgi yoktur.** Şizofreni spektrum bozukluğu tanısı olan 6309 hasta (102'si COVID-19 pozitif) üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma, klozapin kullanan bireylerin diğer antipsikotik ilaç kullananlara kıyasla COVID-19 enfeksiyonu riskinin arttığını göstermiştir (unadjusted hazard ratio = 2.62,% 95 CI 1.73–3.96), ancak hastanelerle temasın da dahil olduğu potansiyel karıştırıcı faktörler göz önünde bulundurulduğunda bu risk azalmaktadır (adjusted HR = 1.76,% 95 CI 1.14–2.72).Bu konudaki tartışmalarla ilişkili olarak bağlantıdaki yayınlara bakın.  |