

COVID-19-Impfung unter Psychopharmakotherapie

Vaccination Against COVID-19 in Patients Treated with Psychotropic Drugs




Autoren

Johanna Seifert^{1*}, Johannes Heck^{2*}, Gabriel Eckermann³, Monika Singer⁴, Stefan Bleich¹, Renate Grohmann⁵, Sermin Toto¹

Institute

- 1 Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- 2 Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- 3 Klinik für Forensische Psychiatrie und Psychotherapie, Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren, Kaufbeuren
- 4 kbo-Lech-Mangfall-Klinik Agatharied, Fachklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Hausham
- 5 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Schlüsselwörter

Impfungen, COVID-19, psychiatrische Patienten, Antipsychotika, Antidepressiva

Keywords

vaccines, COVID-19, psychiatric patients, antipsychotic drugs, antidepressant drugs

Online-Publikation 3.8.2021

Bibliografie

Psychiat Prax 2021; 48: 399–403

DOI 10.1055/a-1531-4460

ISSN 0303-4259

© 2021. © 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Johanna Seifert, Medizinische Hochschule Hannover,
Psychiatrie, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover,
Deutschland
seifert.johanna@mh-hannover.de

ZUSAMMENFASSUNG

Seit Dezember 2020 stehen in der Europäischen Union Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 zur Verfügung. Psychisch erkrankte Personen haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion. So stellt sich die Frage, inwiefern Interaktionen zwischen den neuen SARS-CoV-2-Impfstoffen und Psychopharmaka zu erwarten sind. Grundsätzlich fehlen bislang noch konkrete Daten über die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Impfung gegen SARS-CoV-2 unter Psychopharmakotherapie – aus Untersuchungen zu Impfstoffen gegen andere Krankheitserreger lassen sich jedoch potenzielle Interaktionen ableiten, wie zum Beispiel eine reduzierte Immunantwort mit geringerer klinischer Wirksamkeit oder eine Erhöhung von Medikamentenspiegeln aufgrund einer indirekten Hemmung von metabolisierenden Enzymen durch Impfstoffe. Andererseits zeigen depressive Patienten, die mit Antidepressiva medikamentös behandelt werden, eine bessere Immunantwort.

ABSTRACT

Vaccines against SARS-CoV-2 have been available in the European Union since December 2020. Persons suffering from mental illness have an increased risk of a severe or fatal course following an infection with SARS-CoV-2. Thus, the question arises to what extent interactions between the newly approved vaccines and psychotropic drugs may be expected. Data on the tolerability and efficacy of vaccines against SARS-CoV-2 under treatment with psychotropic drugs are not available to date – however, potential interactions can be derived from previous investigations on vaccines against other pathogens, such as a reduced immune response with lower clinical efficacy and an increase in drug plasma levels due to the indirect vaccine-mediated inhibition of metabolizing enzymes. On the other hand, depressed patients treated with antidepressant medication show a better immune response.

* geteilte Erstautorenschaft

Einleitung

Die Impfung gegen das *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), dem Erreger der *coronavirus disease 2019* (COVID-19), ist seit Dezember 2020 in Deutschland verfügbar. Neben *messenger ribonucleic acid* (mRNA)-Impfstoffen wie BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) [1] und mRNA-1273 (Moderna) [2] stehen auch vektorbasierte Impfstoffe zur Verfügung wie z. B. AZD1222 (AstraZeneca) [3] und Ad26.COV2.S (Janssen-Cilag/Johnson & Johnson) [4].

Zahlreiche Studien haben sich mit den Zusammenhängen zwischen psychischen Erkrankungen und dem Krankheitsverlauf einer SARS-CoV-2-Infektion befasst. Das Vorliegen einer psychischen Erkrankung ist nicht nur mit einem 1,65-fach erhöhten Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion vergesellschaftet [5], sondern steigert ebenfalls die Gefahr für einen schweren beziehungsweise tödlichen Krankheitsverlauf. So ist das Risiko eines psychisch erkrankten Menschen, an den Folgen einer COVID-19-Infektion zu versterben, im Allgemeinen um das 1,5-Fache erhöht [6]. Das Vorliegen einer Schizophrenie ist sogar mit einem 2,65-fach erhöhten Risiko eines tödlichen COVID-19-Verlaufs assoziiert [7].

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine systematisch erhobenen Daten hinsichtlich der Wirksamkeit einer COVID-19-Impfung bei psychisch erkrankten Patienten oder konkreter (Arzneimittel-)Interaktionen zwischen den genannten Impfstoffen und Psychopharmaka vorliegen [8]. Aus der Literatur zu anderen Impfstoffen und Infektionskrankheiten lassen sich jedoch Hypothesen aufstellen, welche Wechselwirkungen zwischen Psychopharmaka und COVID-19-Impfstoffen zu erwarten sein könnten. Zu den Besonderheiten der Psychopharmakotherapie im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie im Allgemeinen, z. B. im Hinblick auf arzneimittelinduzierte Agranulozytosen, wurden Empfehlungen durch unsere Arbeitsgruppe bereits zusammengefasst (s. Referenz [9]).

Risiken einer SARS-CoV-2-Infektion bei psychiatrischen Patienten

Psychisch erkrankte Personen weisen überdurchschnittlich häufig ein somatisches Risikoprofil für Infektionskrankheiten auf. Eine psychische Erkrankung geht mit einem 1,4- bis 2-fach erhöhten Risiko für Adipositas, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 einher [10], wohingegen Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt sind, ein 1,8-fach erhöhtes Risiko für eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung aufweisen [11]. Darüber hinaus sind bestimmte Medikamente zur Behandlung psychischer Erkrankungen wie Clozapin, Olanzapin und Mirtazapin mit einem hohen Risiko einer Gewichtszunahme beziehungsweise der Entwicklung eines metabolischen Syndroms vergesellschaftet [12]. Das Vorhandensein der genannten somatischen Komorbiditäten erhöht neben dem Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung zusätzlich das Risiko für einen schweren oder sogar tödlichen COVID-19-Verlauf [13].

Aufgrund einer fehlgesteuerten T-Zell-Funktion sind schwere psychische Erkrankungen mit einer gestörten Immunfunk-

tion und proinflammatorischen Effekten assoziiert [14, 15]. Darüber hinaus können einige typische Symptome psychischer Erkrankungen in Zusammenhang mit einer gestörten Immunfunktion gebracht werden. So erhöht beispielsweise Schlafmangel (d. h. weniger als 6 Stunden Schlaf pro Nacht) das Risiko, an Infektionen der oberen Atemwege zu erkranken, um ein 4-Faches [16]. Soziale Isolierung und Einsamkeit gehen ebenfalls mit proinflammatorischen Effekten und einer gestörten Immunantwort auf virale Erreger einher [17].

Neben diesen Risikofaktoren auf somatisch-biologischer Ebene spielen auch soziale Aspekte eine entscheidende Rolle [8]. Hierzu gehören unter anderem die medizinische Unterversorgung psychisch erkrankter Personen [18] und deren im Rahmen der Grunderkrankung eingeschränkte Fähigkeit, die SARS-CoV-2-Pandemie umfassend zu verstehen und die entsprechenden vorbeugenden Maßnahmen wie die Abstands- und Hygieneregeln konsequent einzuhalten [19].

Risiken einer SARS-CoV-2-Infektion unter bestehender Psychopharmakotherapie

Die Behandlung mit bestimmten Psychopharmaka könnte das Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion sowie für einen schweren COVID-19-Verlauf erhöhen. Hinweise hierfür gibt es vor allem für die Anwendung von Clozapin, worunter ein 1,76-fach erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion beschrieben wurde [20]. Eine Studie aus dem Jahr 2008 lieferte zudem bereits Hinweise, dass Patienten, die mit einem Antipsychotikum behandelt werden, ein um 60% erhöhtes Risiko aufweisen, eine Pneumonie zu entwickeln [21]. Für eine Pneumonie konnte eine große taiwanische Fallkontrollstudie ein 3,18-fach erhöhtes Risiko unter Clozapin-Anwendern nachweisen, wohingegen andere Antipsychotika der zweiten Generation ein deutlich geringeres, jedoch ebenfalls erhöhtes Risiko für eine Pneumonie zeigten: 1,83-fache Erhöhung unter Olanzapin, 1,63-fache Erhöhung unter Quetiapin und 1,32-fache Erhöhung unter Risperidon [22]. Es muss bedacht werden, dass insbesondere bei Patienten mit einer Schizophrenie Infektionen der Atemwege eine häufige Todesursache darstellen. So ist das Risiko für eine tödlich verlaufende Influenza oder (bakteriell bedingte) Pneumonie bei Patienten mit einer Schizophrenie 7-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung [23].

De Leon und Kollegen untersuchten ausführlich die Zusammenhänge zwischen Clozapin und Pneumonie und gehen von einem komplexen Pathomechanismus aus: (1) Aufgrund eines entzündlichen Prozesses und damit einhergehend einer Zytokin-vermittelten Abbauhemmung (via Cytochrom-P450 [CYP] 1A2) kann es zu einem Anstieg des Clozapinspiegels kommen. (2) Clozapin selbst kann, insbesondere während der Aufdosierungsphase, proinflammatorisch wirken sowie (3) aufgrund der bekannten negativen Auswirkungen auf die Leukozytenzahl das Risiko einer Infektion erhöhen, insbesondere das Risiko einer Pneumonie [24].

Grundsätzlich erscheint das Infektionsrisiko unter Behandlung mit Clozapin in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer aufgrund der Entwicklung einer Hypogammaglobulinämie erhöht, welche die Immunglobulinklassen IgM, IgG und IgA

betrifft [25]. Die Gabe von Vitamin D scheint hingegen einen protektiven Effekt zu zeigen (Hinweise auf Verbesserung der Antigenpräsentation und der T-Zell-Funktion; im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion Einfluss auf die *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2)-Expression) [26].

Wirksamkeit einer COVID-19-Impfung bei mit Psychopharmaka behandelten Patienten

In der oben bereits zitierten Arbeit zur Untersuchung von Immunglobulinmangel unter Antipsychotikabehandlung [25] ergaben sich Hinweise auf eine geringere Bildung von Antikörpern, was als ein möglicherweise verringertes Ansprechen auf Impfungen interpretiert wurde. Dies ist am ausgeprägtesten unter Clozapin beschrieben. Interessanterweise übersteigt das Ausmaß einer Clozapin-assoziierten Hypogammaglobulinämie sogar den zu erwartenden sekundären Antikörpermangel bei Patienten, die eine Langzeitkombinationstherapie aus den beiden Immunsuppressiva Rituximab und Methotrexat erhalten [25]. Neben Clozapin sind auch andere Antipsychotika wie Risperidon [27], Chlorpromazin [28] und Haloperidol [29] bei Anwendung im therapeutischen Bereich mit einer verringerten Antikörperbildung bzw. einer Immunsuppression assoziiert. Unter derartigen Umständen könnte eine geringere Wirksamkeit einer COVID-19-Impfung resultieren. Insbesondere ist von einer reduzierten Wirksamkeit einer COVID-19-Impfung bei älteren Patienten auszugehen, da es im Alter zu einer physiologischen Abnahme der Immunantwort kommt (sog. Immunseneszenz) [13]. Dadurch könnte theoretisch eine weiter reduzierte Impfwirkung bei älteren Patienten, die gleichzeitig mit Antipsychotika behandelt werden, die Folge sein.

Demgegenüber gibt es Hinweise, dass eine Behandlung mit Antidepressiva antiinflammatorische und immunmodulatorische Effekte hervorrufen kann [30]. Depressive Patienten, die mit Antidepressiva behandelt werden, zeigten ein besseres Ansprechen auf Impfungen als depressive Patienten, die keine medikamentöse Behandlung ihrer psychischen Erkrankung erhielten [31].

Eine japanische Studie aus dem Jahr 1990 hat dargelegt, dass unter anderem die orale, adjuvante Einnahme von Lithium eine verbesserte Impfantwort bedingen könnte [32]. Insgesamt scheint Lithium die körpereigene Immunantwort günstig zu beeinflussen [33]. Für andere Wirkstoffe, die bei psychisch erkrankten Patienten aufgrund ihrer phasenprophylaktischen Wirkung eingesetzt werden, z. B. Valproinsäure [34, 35], Carbamazepin [35] und Lamotrigin [35], werden von einigen Autoren sowohl eine unterstützende [34, 35] als auch eine supprimierende Wirkung auf das Immunsystem beschrieben [36].

Potenzielle Risiken einer COVID-19-Impfung bei mit Psychopharmaka behandelten Patienten

Durch eine Impfung wird im menschlichen Körper eine Immunreaktion angestoßen, die der natürlichen Immunreaktion im Falle einer tatsächlichen Infektion ähnelt. Diese Immunreaktion

regt zum einen die B-Zell-gesteuerte Produktion von spezifischen Antikörpern an, vermittelt aber auch eine Reaktion der T-Zellen, die wiederum diverse Zytokine freisetzen. Hierzu gehört insbesondere Interferon- γ [37], welches zu einer vorübergehenden verminderten Expression von Isoenzymen des CYP-Systems führt, vor allem CYP1A2 und CYP3A4 [38]. In diesem Fall könnte eine reduzierte Metabolisierung von Substraten der entsprechenden CYP-Isoenzyme mit konsekutivem Anstieg der Serumkonzentrationen und der Gefahr einer Intoxikation die Folge sein.

Diese Kaskade betrifft unter anderem Clozapin, welches überwiegend über CYP1A2 verstoffwechselt wird, dessen Serumkonzentration im Rahmen immunvermittelter Prozesse massiv bis auf toxische Spiegel mit entsprechender klinischer Symptomatik ansteigen kann [39]. Ein aktueller Bericht schildert den Fall eines 51-jährigen aufgrund einer schizoaffektiven Störung mit Clozapin behandelten Patienten, der 4 Tage nach der Impfung mit dem mRNA-Impfstoff BNT162b2 von BioNTech/Pfizer ein Delir mit mehrfachen Sturzereignissen entwickelte. Die Symptomatik zeigte sich nach vorübergehender Pausierung der Clozapineinnahme regredient und ist gemäß der Einschätzung der Autoren am ehesten auf die inflammatorisch bedingte Hemmung von CYP1A2 zurückzuführen [40]. Eine solche Impfreaktion erscheint pathomechanistisch plausibel und auch auf die anderen verfügbaren – inklusive der vektorbasierten – Impfstoffe übertragbar, wenngleich bislang keine entsprechenden Fallberichte vorliegen.

Ergänzend existieren Fallberichte, die eine Intoxikation mit Carbamazepin, einem Substrat von CYP3A4, kurze Zeit nach der Applikation einer Influenza-Impfung illustrieren [41–43]. Die Erhöhung des Carbamazepinspiegels scheint am ehesten zwischen dem 7. und 14. Tag nach der Impfung aufzutreten [44], kann sich aber auch bereits in der ersten Woche nach der Impfung oder noch mehrere Wochen danach entwickeln [45].

Ein erhöhtes Risiko für Komplikationen einer COVID-19-Impfung unter Behandlung mit Psychopharmaka ist anhand der aktuellen Datenlage nicht ableitbar. Auch gibt es keine Hinweise für ein vermehrtes Auftreten allergischer Reaktionen. Aktuell ist noch unklar, inwiefern Patienten, die mit bestimmten Psychopharmaka behandelt werden, einen ausreichenden Schutz durch die COVID-19-Impfung aufbauen können. Um eine solche Aussage treffen zu können, bedarf es weiterer, systematischer Untersuchungen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keinen Grund, Patienten unter Therapie mit Psychopharmaka eine COVID-19-Impfung vorzuenthalten.

Bei Patienten, die mit Clozapin behandelt werden, sollte jedoch aufgrund der oben diskutierten Zytokin-vermittelten inhibitorischen Effekte auf CYP1A2 im Zuge einer COVID-19-Impfung sorgfältig auf Zeichen einer Clozapinintoxikation geachtet werden. Auch der Patient und seine Angehörigen und/oder Betreuer sollten hierüber ausführlich aufgeklärt werden. Symptome einer Clozapintoxizität umfassen am häufigsten eine Depression des zentralen Nervensystems mit stuporösen bis hin zu komatösen Zuständen (63%), Tachykardie (40%), Unruhe/Agitation (16%), Verwirrtheit/Desorientiertheit (15%), Dysarthrie (15%), arterielle Hypertension (11%), Bradykinesie (10%), Atemdepression (10%) und QTc-Zeitverlängerung (8%).

Seltener können Patienten eine Hypersalivation, extrapyramidal-motorische Symptome, Tremor, Schwindel, epileptische Anfälle, Hyperthermie, Hypotonie oder gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen entwickeln [46]. Bei begründetem Verdacht sollte eine Bestimmung des Clozapinspiegels im Serum erfolgen.

KONSEQUENZEN FÜR KLINIK UND PRAXIS

- Für Patienten, die Psychopharmaka einnehmen, gelten prinzipiell dieselben Impfempfehlungen wie für Personen, die nicht mit Psychopharmaka behandelt werden.
- Derzeit existieren keine über einen Einzelfallbericht hinausgehenden Hinweise für eine schlechtere Verträglichkeit oder Wirksamkeit einer COVID-19-Impfung unter Einnahme von Psychopharmaka. Ein vorübergehendes Absetzen von Psychopharmaka kann auf Grundlage des derzeitigen Kenntnisstands nicht empfohlen werden.
- Patienten, die Psychopharmaka einnehmen, sollten nach einer COVID-19-Impfung sorgfältig klinisch nachbeobachtet bzw. nachverfolgt werden, um frühzeitig potenzielle Signale auf eine schlechtere Verträglichkeit oder Wirksamkeit zu detektieren. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten, die mit Clozapin behandelt werden, bei denen auf Zeichen einer Clozapintoxizität geachtet werden sollte.
- Um die Sicherheit und Verträglichkeit der bereits zugelassenen Impfstoffe in der Routineanwendung zu untersuchen, führt das Paul-Ehrlich-Institut eine anonyme, App-basierte Beobachtungsstudie durch, an der alle geimpften Personen teilnehmen können. Weiterführende Informationen finden sich unter <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/201222-safevac-app-smartphone-befragung-vertraeglichkeit-covid-19-impfstoffe.html;jsessionid=6655BF8F0985AC19F783082C806E31A8.intranet232> (Zugriff: 29. Mai 2021). Dort sind ebenfalls Links zu den gängigen App-Stores hinterlegt, von wo die App *SafeVac 2.0* heruntergeladen werden kann.

Interessenkonflikt

J. Seifert hat an einer Fortbildungsveranstaltung der Firma Otsuka/Lundbeck teilgenommen. S. Toto erhielt Vortragshonorare von Janssen-Cilagm Otsuka/Lundbeck, Servier und Recordati Pharma GmbH und ist Mitglied des Advisory Board von Otsuka und Janssen. G. Eckermann erhielt finanzielle Unterstützung von Aristo Pharma, Axeleris Pharma, Germania Pharmazeutika, Janssen-Cilag, neuraxpharm Arzneimittel, Pfizer Pharma und Servier. Heck, M. Singer, S. Bleich und R. Grohmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603–2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
- [2] Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New Engl J Med* 2020; 384: 403–416. doi:10.1056/NEJMoa2035389
- [3] Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397: 99–111. doi:10.1016/s0140-6736(20)32661-1
- [4] Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 1824–1835. doi:10.1056/NEJMoa2034201
- [5] Taquet M, Luciano S, Geddes JR et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 130–140. doi:10.1016/s2215-0366(20)30462-4
- [6] Li L, Li F, Fortunati F et al. Association of a Prior Psychiatric Diagnosis With Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *JAMA network open* 2020; 3: e2023282–e2023282. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.23282
- [7] Nemani K, Li C, Olfson M et al. Association of Psychiatric Disorders With Mortality Among Patients With COVID-19. *JAMA Psychiatry* 2021. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.4442
- [8] Mazereel V, Van Assche K, Detraux J et al. COVID-19 vaccination for people with severe mental illness: why, what, and how? *Lancet Psychiatry* 2021. doi:10.1016/S2215-0366(20)30564-2
- [9] Seifert J, Heck J, Eckermann G et al. [Psychopharmacotherapy during the COVID-19 pandemic]. *Nervenarzt* 2020; 91: 604–610. doi:10.1007/s00115-020-00939-4
- [10] Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 675–712. doi:10.1016/s2215-0366(19)30132-4
- [11] Hsu JH, Chien IC, Lin CH et al. Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in patients with schizophrenia: a population-based study. *Psychosomatics* 2013; 54: 345–351. doi:10.1016/j.psym.2012.08.003
- [12] Schneider M, Pauwels P, Toto S et al. Severe weight gain as an adverse drug reaction of psychotropics: Data from the AMSP project between 2001 and 2016. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020; 36: 60–71. doi:10.1016/j.euroneuro.2020.05.001
- [13] Ciabattini A, Garagnani P, Santoro F et al. Shelter from the cytokine storm: pitfalls and prospects in the development of SARS-CoV-2 vaccines for an elderly population. *Semin Immunopathol* 2020; 42: 619–634. doi:10.1007/s00281-020-00821-0
- [14] Miller AH. Depression and immunity: a role for T cells? *Brain Behav Immun* 2010; 24: 1–8. doi:10.1016/j.bbi.2009.09.009
- [15] Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull* 2018; 44: 973–982. doi:10.1093/schbul/sby024
- [16] Prather AA, Janicki-Deverts D, Hall MH et al. Behaviorally Assessed Sleep and Susceptibility to the Common Cold. *Sleep* 2015; 38: 1353–1359. doi:10.5665/sleep.4968
- [17] Leschak CJ, Eisenberger NI. Two Distinct Immune Pathways Linking Social Relationships With Health: Inflammatory and Antiviral Processes. *Psychosom Med* 2019; 81: 711–719. doi:10.1097/psy.0000000000000685
- [18] Hert MDE, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and

- disparities in health care. *World Psychiatry* 2011; 10: 52–77. doi:10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x
- [19] Muruganandam P, Neelamegam S, Menon V et al. COVID-19 and Severe Mental Illness: Impact on patients and its relation with their awareness about COVID-19. *Psychiatry Res* 2020; 291: 113265. doi:10.1016/j.psychres.2020.113265
- [20] Govind R, Fonseca de Freitas D, Pritchard M et al. Clozapine treatment and risk of COVID-19 infection: retrospective cohort study. *Br J Psychiatry* 2020; 1–7. doi:10.1192/bjp.2020.151
- [21] Knol W, van Marum RJ, Jansen PA et al. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 661–666. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01625.x
- [22] Kuo CJ, Yang SY, Liao YT et al. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39: 648–657. doi:10.1093/schbul/sbr202
- [23] Olfson M, Gerhard T, Huang C et al. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 1172–1181. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1737
- [24] de Leon J, Ruan C-J, Verdoux H et al. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *General psychiatry* 2020; 33: e100183–e100183. doi:10.1136/gpsych-2019-100183
- [25] Ponsford M, Castle D, Tahir T et al. Clozapine is associated with secondary antibody deficiency. *Br J Psychiatry* 2018; 214: 1–7. doi:10.1192/bjp.2018.152
- [26] Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020; 393: 1157–1160. doi:10.1007/s00210-020-01911-4
- [27] May M, Slitzky M, Rostama B et al. Antipsychotic-induced immune dysfunction: A consideration for COVID-19 risk. *Brain Behav Immun Health* 2020; 6: 100097–100097. doi:10.1016/j.bbih.2020.100097
- [28] Abe S, Suzuki T, Hori T et al. Hypogammaglobulinemia during antipsychotic therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52: 115–117. doi:10.1111/j.1440-1819.1998.tb00983.x
- [29] Song C, Lin AH, Kenis G et al. Immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol: enhanced production of the interleukin-1 receptor antagonist. *Schizophr Res* 2000; 42: 157–164. doi:10.1016/S0920-9964(99)00116-4
- [30] Więdołcha M, Marcinowicz P, Krupa R et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 80: 217–226. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.04.026
- [31] Irwin MR, Levin MJ, Laudenslager ML et al. Varicella Zoster Virus-Specific Immune Responses to a Herpes Zoster Vaccine in Elderly Recipients With Major Depression and the Impact of Antidepressant Medications. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1085–1093. doi:10.1093/cid/cis1208
- [32] Ishizaka S, Yoshikawa M, Kitagami K et al. Oral adjuvants for viral vaccines in humans. *Vaccine* 1990; 8: 337–341. doi:10.1016/0264-410x(90)90091-y
- [33] Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant* 2009; 18: 951–975. doi:10.3727/096368909x471251
- [34] Soria-Castro R, Scholnik-Cabrera A, Rodríguez-López G et al. Exploring the Drug Repurposing Versatility of Valproic Acid as a Multifunctional Regulator of Innate and Adaptive Immune Cells. *J Immunol Res* 2019; 2019: 9678098. doi:10.1155/2019/9678098
- [35] Himmerich H, Bartsch S, Hamer H et al. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1751–1759. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.07.026
- [36] Godhwani N, Bahna SL. Antiepilepsy drugs and the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 634–640. doi:10.1016/j.anaai.2016.09.443
- [37] Bernstein ED, Gardner EM, Abrutyn E et al. Cytokine production after influenza vaccination in a healthy elderly population. *Vaccine* 1998; 16: 1722–1731. doi:10.1016/s0264-410x(98)00140-6
- [38] Donato MT, Guillén MI, Jover R et al. Nitric oxide-mediated inhibition of cytochrome P450 by interferon-gamma in human hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 484–490
- [39] Moschny N, Hefner G, Grohmann R et al. Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antipsychotic Drugs – Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics. *Pharmaceuticals* 2021; 14: 514. doi:10.3390/ph14060514
- [40] Thompson D, Delorme CM, White RF et al. Elevated clozapine levels and toxic effects after SARS-CoV-2 vaccination. *J Psychiatry Neurosci* 2021; 46: E210–E211. doi:10.1503/jpn.210027
- [41] Robertson WC Jr. Carbamazepine toxicity after influenza vaccination. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 61–63. doi:10.1016/s0887-8994(01)00332-0
- [42] Pellegrino P, Clementi E, Capuano A et al. Can vaccines interact with drug metabolism? *Pharmacol Res* 2015; 92: 13–17. doi:10.1016/j.phrs.2014.09.003
- [43] Kow CS, Hasan SS. Potential interactions between COVID-19 vaccines and antiepileptic drugs. *Seizure* 2021; 86: 80–81. doi:10.1016/j.seizure.2021.01.021
- [44] Jann MW, Fidone GS. Effect of influenza vaccine on serum anticonvulsant concentrations. *Clin Pharm* 1986; 5: 817–820
- [45] Carnovale C, Raschi E, Leonardi L et al. No signal of interactions between influenza vaccines and drugs used for chronic diseases: a case-by-case analysis of the vaccine adverse event reporting system and vigiibase. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17: 363–381. doi:10.1080/14760584.2018.1442718
- [46] Krämer I, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H et al. Minimal dose for severe poisoning and influencing factors in acute human clozapine intoxication: a 13-year retrospective study. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 230–234. doi:10.1097/WNF.0b013e3181f0ec55