

Opětovné nasazení klozapinu

Michaela Mayerová¹, Libor Ustohal^{1, 2}

¹Psychiatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Článek pojednává o opětovném nasazení klozapinu poté, co byl z nějakého důvodu (většinou kvůli nežádoucím účinkům) vysazen. Zvláště v případech vysazení kvůli závažným až potenciálně život ohrožujícím nežádoucím účinkům je opětovné nasazení klozapinu téma kontroverzní. Kdy je znovunasazení možné a jaký by měl být postup? Snažíme se přinést přehled zásadních informací, které jsou dostupné v literatuře zejména z posledních let nebo v terapeutických doporučeních.

Klíčová slova: klozapin, reiniciace, nežádoucí účinky, myokarditida, agranulocytóza, ileus, schizofrenie.

Reinitiation of clozapine treatment

The article deals with the reinitiation of clozapine treatment after it was discontinued for a reason (mostly because of side effects). Reinitiation is a controversial topic, especially after severe to life-threatening side effects. When is the reinitiation possible and how should this be done? We try to provide a summary of relevant information which is available in literature of recent years or in therapeutic guidelines.

Key words: clozapine, reinitiation, side effects, myocarditis, agranulocytosis, ileus, schizophrenia.

Klozapin – účinnost, indikace, adherence

Klozapin je antipsychotikum II. generace, patří do skupiny multireceptorových antagonistů a má v praxi jedinečné a specifické postavení. Podle více metaanalýz (1–6) platí za nejúčinnější antipsychotikum. Účinnost klozapinu u farmakorezistentních pacientů se udává v rozmezí 30–60 % (7), podle metaanalýzy z roku 2017 je to asi 40 % (8). Pokud se monitorují plazmatické koncentrace a klozapin je v terapii dostatečně dlouho, pak účinnost roste až na 60 % i více (9). Klozapin je vyhrazen pro léčbu farmakorezistentních pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou nebo pro pacienty s těmito diagnózami, kteří mají riziko recidivujícího sebevražedného chování. Další indikací jsou psychotičtí pacienti s Parkinsonovou chorobou, u kterých standardní léčba selhala. Zároveň tito pacienti musí mít normální počáteční počet leukocytů ($\geq 3,5 \times 10^9/l$) a absolutní počet neutrofilů

($\geq 2,0 \times 10^9/l$). Kontrola bílého krevního obrazu a absolutního počtu neutrofilů má probíhat po dobu prvních 18 týdnů léčby každý týden a dále nejméně jednou za 4 týdny po celou dobu léčby (a ještě 4 týdny po ukončení léčby) (10).

V observačních studiích byla u pacientů léčených klozapinem popsána nejdelší (N = 2 247) (11) a procentuálně nejvyšší adherence (N = 7 186) (12) ve srovnání s pacienty léčenými jinými antipsychotiky. Početně menší data uvádějí, že navzdory udávaným nežádoucím účinkům (hypersalivace, močové nežádoucí účinky, zvýšení hmotnosti) pacienti většinou vnímají terapii jako přínosnou (N = 130) (13) nebo že polovina pacientů vnímala zhoršení stavu, pokud klozapin vysadila (N = 80) (14).

Vysazení klozapinu

Přestože léčba klozapinem přináší výše zmíněné benefity, nelze opomíjet široké spek-

trum možných nežádoucích účinků, od častých a méně závažných (únava, hypersalivace, zácpa) až po vzácnější, zato závažné až život ohrožující (agranulocytóza, myokarditida, ileus). Právě nežádoucí účinky (a nonadherence) jsou podle literatury nejčastějším důvodem k vysazení klozapinu (15–18). V kohortové studii (N = 320) během 15 let přerušilo minimálně jedenkrát léčbu 57 % pacientů (ať už z důvodu nonadherence, nebo nežádoucích účinků) (16). V praxi se nevyhneme situacím, kdy si pacient vysadí klozapin sám a bez vědomí lékaře (stejně jako u jiných antipsychotik). Dále se ale pojďme zabývat situacemi, které máme jako lékaři pod kontrolou a kdy o vysazení rozhodujeme společně s pacientem.

Okamžité/rychlé vysazení

Souhrn údajů o přípravku klozapin uvádí:

- „Okamžité přerušování léčby přípravkem je povinné, pokud dojde k poklesu počtu **leukocytů** pod $3,0 \times 10^9/l$ nebo **neutrofilů** pod

Michaela Mayerová

Psychiatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

michaela.vrz@seznam.cz

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(4):150–155

Článek přijat redakcí: 30. 8. 2022

Článek přijat k publikaci: 19. 12. 2022

1,5 × 10⁹/l během prvních 18 týdnů, nebo poklesu počtu leukocytů pod 2,5 × 10⁹/l nebo neutrofilů pod 1,0 × 10⁹/l po prvních 18 týdnech léčby Stanovení počtu leukocytů a diferenciální rozpočet by pak měly být prováděny denně a pacienti by měli být pečlivě sledováni s ohledem na chřipkové příznaky či jiné známky infekce. Po vysazení klozapinu je nutné hematologické sledování až do úpravy hematologických parametrů.“ (10)

- Okamžité přerušení léčby je indikováno v případě podezření na **myokarditidu** nebo **kardiomyopatii**. Pacient musí být neprodleně odeslán na kardiologii.
- Přerušit léčbu se doporučuje i u **eozinofilie** (počet eozinofilů vyšší než 3,0 × 10⁹/l) a zahájit ji znovu teprve až počet klesne pod hodnotu 1 000/mm³ (1,0 × 10⁹/l).
- Přerušení léčby je doporučeno i u **trombocytopenie** (počet trombocytů nižší než 50 × 10⁹/l).

Vysazení klozapinu je doporučeno i při podezření na **neuroleptický maligní syndrom**. Ačkoliv v SPC není uvedena doporučená rychlost vysazení, předpokládáme, že by šlo o vysazení rychlé (10).

Pomalé vysazení

Pokud nemusí být klozapin vysazen náhle (což je ale právě případ výše uvedených indikací), pak se doporučuje vysazovat ho pomalu, postupně během 4 týdnů. Cílem je předejít cholinergnímu rebound fenoménu (nadměrné pocení, bolest hlavy, nauzea, zvracení, průjem, ale i agitace, halucinace) (10, 19–21), dystoniím, dyskínézám, katatonním příznakům (22) a případné rekurenci psychotických příznaků. Recentní doporučené postupy (A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia, 2022) dokonce doporučují klozapin vysazovat a zkříženě titrovat s novou medikací po dobu 6 měsíců a více, pokud je to možné (23). Taktéž letos byla publikována i podrobná doporučení právě k vysazování klozapinu a prevenci syndromu z vysazení „Reducing the Risk of Withdrawal Symptoms and Relapse Following Clozapine Discontinuation – Is It Feasible to Develop Evidence-Based Guidelines?“, na něž zde zájemce odkazujeme (21).

Léčba po vysazení klozapinu – jiná antipsychotika, nebo opět klozapin?

Jaké jsou možnosti léčby po vysazení klozapinu? Pokud je klozapin nejúčinnější antipsychotikum, můžeme mít reálnou obavu, že od něj není cesty zpět a že po jeho vysazení nebude jiný lék dostatečně účinný. Podívali jsme se, co uvádí literatura.

Před 2 lety byla publikována studie z finského národního registru, která měla za cíl zhodnotit reálnou efektivitu různých antipsychotik (ve formě per os i dlouhodobě působících injekcí) u pacientů po vysazení klozapinu. Za období 1995–2017 identifikovali 2 250 pacientů, kteří užívali klozapin nejméně jeden rok před jeho vysazením. Pacienti, kteří opětovně užívali klozapin, měli nejmenší riziko rehospitalizace (aHR – adjusted hazard ratio – 0,49), o něco větší riziko měli pacienti užívací olanzapin (aHR 0,58) a ještě větší pak pacienti s kombinací antipsychotik (aHR 0,62). Riziko selhání léčby bylo nejmenší u dlouhodobě působícího aripiprazolu (aHR 0,42), pak u klozapinu (aHR 0,49) a pak u perorálního olanzapinu (aHR 0,69). Riziko smrti bylo nejmenší u opětovné léčby klozapinem (aHR 0,18) a olanzapinem (aHR 0,26). Závěr je, že klozapin a olanzapin se jeví jako neefektivnější a nejbezpečnější léčba u pacientů, kterým byl vysazen klozapin (důvody vysazení klozapinu známé nebyly). Čili opětovné nasazení klozapinu by mělo být zvažováno jako možnost (24).

Také analýza holandského národního registru (1996–2017, 321 pacientů s přerušenu klozapinovou léčbou) klade důraz na možnost výběru právě klozapinu u těchto pacientů (s výjimkou těch se závažnými nežádoucími klozapinovými účinky), protože mají nejdelší perzistenci léčby ve srovnání s pacienty nasazenými na jiná antipsychotika. Dobrá perzistence vyšla také u následně zvoleného risperidonu nebo olanzapinu. Tyto tři léky (tedy klozapin opětovně, risperidon nebo olanzapin) by tedy měly být zvažovány u pacientů, kterým byla přerušena léčba klozapinem (25).

Australská studie dokonce popsala demografické a klinické aspekty pacientů (kohorta pacientů ze 3 center), kterým byl klozapin opětovně nasazen. Z 310 pacientů, kterým byla klozapinová léčba nejméně jednou přerušena/vysazena, byl 140 (45,2 %) opět nasa-

zen. 12 měsíců setrvalo v léčbě 80 % z nich. Pacienti, kteří vysadili klozapin původně z důvodu nonadherence, ho později začali užívat znovu spíše než ti, kterým byl vysazen z důvodu nežádoucích účinků. Se zvyšujícím se časem, který uplynul od předchozí léčby, se zvyšovala pravděpodobnost znovunasazení klozapinu (26).

Závěrem lze tedy říct, že existují i jiné alternativy než opětovná léčba klozapinem, ale zda budou dostačující, ukáže případ konkrétního pacienta. Obecně po vysazení klozapinu by jeho opětovné nasazení mělo být zvažováno jako možnost.

Opětovné nasazení klozapinu – ano, nebo ne

Zda znovu nasadit nebo nenasadit klozapin, je přísně individuální s přihlédnutím k množství okolností – proč byl klozapin vysazen, jaká doba uplynula od vysazení, jak pacient na klozapin reagoval, jak reagoval na léčbu jinými antipsychotiky, jak závažná je jeho nynější psychopatologie, zda je suicidalní, zda a jaké má somatické komorbidity, případné ovlivnění s jinými léky, které pacient musí užívat, jak moc pro něj budou omezující případné nežádoucí účinky apod.

Doporučení při opětovném nasazení

Pokud byla léčba přerušena na více než 48 hodin, už bychom na tuto situaci měli nahlížet jako na přerušení léčby. Pokračování v užívání klozapinu už by mělo být tedy považováno za znovuzahájení léčby s postupnou titrací.

Pokud je opětovné nasazení příliš rychlé, zvyšuje se riziko epileptických křečí (20), případně může hrozit i kardiovaskulární kolaps vedoucí až ke smrti, zejména u pacientů užívajících léky tlumící dechové centrum (27).

Taylor et al. ve vodítcích z roku 2021 zdůrazňuje v rychlosti titrace individuální přístup podle tolerability u konkrétního pacienta. Důležitá stran tolerability a rychlosti titrace je předchozí zkušenost u konkrétního pacienta. Opatrní bychom měli být zejména u seniorů, pacientů s Parkinsonovou nemocí a ambulantních pacientů. Začínat by se mělo denní dávkou 12,5 mg. Pokud je dobře tolerována a nezpůsobuje nežádoucí účinky jako například sedaci, změny krevního tlaku a tepové

frekvence, pak může být další dávka navýšena na 25 mg, další na 50 mg atd. Pokud dobře tolerována není, další dávka by se měla podat později a neměla by být vyšší, naopak spíše nižší nebo alespoň stejná. Denní dávku stačí rozdělit do dvou podání (ráno a večer), i když některá pracoviště preferují podávání třikrát denně (22).

Monitorace krevního obrazu by měla podle SPC probíhat každý týden následujících 6 týdnů a pak po měsíci, pokud byla léčba klozapinem před znovunasazením přerušena po dobu 3 dnů až 4 týdnů. (Předpokládáme, že pacient už měl po 18 týdnech léčby, kdy byl monitorován co měsíc.) Pokud byla léčba přerušena po dobu delší než 4 týdny, platí stejná doporučení, jako když se s léčbou začíná poprvé, tedy monitorace každý týden po dobu 18 týdnů a pak co měsíc (10).

Stejně jako při prvním nasazení jsme si vědomi dalších faktorů, jako ovlivnění metabolismu klozapinu kouřením i některými léky, vhodnosti monitorace plazmatických koncentrací, monitorace nežádoucích účinků apod.

Potenciální znovunasazení po závažných nežádoucích účincích

Lze nasadit klozapin znovu, i když byla léčba ukončena z důvodu velmi závažných až život ohrožujících nežádoucích účinků? V roce 2018 byla publikována analýza 259 případů opětovného nasazení klozapinu v takovýchto případech. Úspěšné znovunasazení bylo zdokumentováno u 128/203 případů neutropenie, 3/17 případů agranulocytózy, 11/17 případů myokarditidy a 7/7 případů neuroleptického maligního syndromu. Z dalších 15 pacientů s jinými závažnými nežádoucími účinky bylo opětovné nasazení úspěšné u pacientů po případech eozinofilie a jiných kardiálních komplikací než myokarditid (prolongace QT intervalu, perikarditida, kardiomyopatie, síňový flutter) a gastrointestinální hypomotility. Naopak neúspěšné bylo po pankreatitidě a renální insuficienci. Autoři na závěr vyvozují, že znovunasazení klozapinu může být zvažováno v případě anamnézy neutropenie nebo neuroleptického maligního syndromu, ale ne v případě agranulocytózy nebo myokarditidy (28). Případné nasazení po krevních dyskráziích nebo myokarditidě bude rozebráno podrobněji dále.

Po pneumonii

Klozapin lze potenciálně opětovně nasadit po prodělané pneumonii (během infekce je vhodné snížit dávku kvůli ovlivnění metabolismu izoenzymu cytochromu P450 1A2 a monitorovat plazmatickou koncentraci nebo klozapin i přechodně vysadit).

Po epileptickém paroxysmu

Ani vyvolání epileptického paroxysmu nemusí vést k vysazení klozapinu (nebo když byl vysazen, lze ho znovu nasadit), většinou stačí snížení dávky za monitorace plazmatických koncentrací a přikombinování anti-epileptika (23).

Po závažných gastrointestinálních nežádoucích účincích

U závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků musíme být s doporučeními velmi opatrní. Upozorňuje se na podceňování jejich závažnosti, jejich smrtnost je vysoká (29, 30) a posouzení pokračování v léčbě nebo znovunasazení musí být striktně individuální. Zvážit se musí zejména míra závažnosti nežádoucího účinku, rezistence na jiná antipsychotika, předešlá zkušenost s dávkou klozapinu – GIT nežádoucí účinky jsou pravděpodobně na dávce (i plazmatické koncentraci) závislé (30). Podle systematického přehledu (2017) bylo v literatuře popsáno 20 kazuistik se závažnými gastrointestinálními nežádoucími účinky (paralytický ileus), u kterých se daly dohledat klinické detaily. Čtyřem pacientům byl klozapin nasazen znovu, u dvou z nich došlo k recidivě (29). Doporučené postupy k léčbě klozapinem se zabývají monitoringem a prevencí gastrointestinálních nežádoucích účinků, o možnosti znovunasazení ale v podstatě nejsou informace. Paralytický ileus je kontraindikací k nasazení, což uvádí i české SPC (10).

Po myokarditidě

U pacientů s potvrzenou klozapinem způsobenou myokarditidou převládá doporučení, že klozapin znovu nasadit nelze. České SPC uvádí, že klozapin v těchto případech znovu nasazen být nesmí (10).

Přesto jsou v literatuře popsány kazuistiky, kdy k reiniciaci léčby po prodělané myokarditidě došlo. Byly shrnuty do několika pře-

hledových článků, nejnovější (k datu psaní tohoto článku) je systematický přehled (2021) kazuistik klozapinem způsobených myokarditid, kde autoři zanalyzovali 180 případů z 88 publikací (31). Výskyt myokarditidy u mužů byl 6krát častější než u žen. Průměrný čas od vysazení klozapinu po opětovné nasazení byl 430 dní. Pouze 35 % pacientů mělo bolesti na hrudi, 43 % chřipkovité příznaky a 87 % zvýšení troponinu nebo C-reaktivního proteinu. (Troponin I a CRP je doporučeno monitorovat zpočátku terapie a pak každých 7 dní po dobu prvních 28 dní od nasazení klozapinu (32). Ronaldson doporučuje vysadit klozapin, pokud troponin přesáhne dvojnásobek horního referenčního rozmezí nebo při hodnotě CRP vyšší než 100 mg/l, protože tyto hodnoty vykazují 100% senzitivitu pro symptomatickou klozapinem indukovanou myokarditidu.) (33) K opětovnému nasazení klozapinu došlo u 34 pacientů, z toho u 2 žen, s úspěšností u 22 pacientů (64,7 % včetně zmíněných 2 žen) a 1 úmrtím (2,9%). Co přesně znamená úspěšnost nebo neúspěšnost léčby zde není definováno, ale v podobném přehledu z roku 2018 neúspěšnost znovunasazení znamenala, že se u pacientů opět vyskytly alespoň některé příznaky svědčící pro myokarditidu, proto byl klozapin následně úplně vysazen (34). Žádné demografické ani klinické markery nebyly signifikantně spjaty s (ne)úspěšností. Více kazuistik v tomto přehledu referovalo o výrazném zlepšení symptomů psychózy po reiniciaci klozapinu a autoři hodnotili znovunasazení jako smysluplné. Ovšem 1 úmrtí je výstraha, kvůli které se musí cost-benefit léčby, která není oficiálně doporučována, opravdu pečlivě zvážet (31). Zvážena musí být tíže psychotických příznaků, suicidalita, rezistence na jinou léčbu, míra odpovědi na původní léčbu klozapinem, závažnost proběhlé myokarditidy, uplynulý čas mezi myokarditidou a případnou reiniciací léčby, ale i kombinace s valproátem, která zvyšuje riziko myokarditidy (35–38). Naprosto nutná by byla pomalá titrace. Důvod všeobecného konsenzu doporučení pomalé titrace klozapinu je právě myokarditida. Při rychlé titraci je vyšší riziko jejího rozvoje (38, 39).

Kazuistika z roku 2020 popisuje úspěšnou reiniciaci u mladé ženy za použití velmi pomalé titrace, kdy po téměř 7 letech od myokarditidy navyšovali dávku postupně dokonce

jen o 5 mg s iniciační dávkou 5 mg/den na 15–25 mg/den během prvního měsíce a na 150 mg/den během prvního půl roku (36).

Někteří autoři volají po konkrétních doporučeních k případné reiniciaci (36). Griffin navrhl protokol, o který se opírají jeho dvě úspěšné reiniciace klopazinu po myokarditidě. Znovuzahájení doporučuje pouze u pacientů, kde je ejekční frakce levé komory nad 50 %, po poradě s kardiologem je vhodné zvážit terapii betablokatory nebo ACE inhibitory, začít dávkou klopazinu 25 mg a zvyšovat o 25 mg týdně, přitom monitorovat kardiomarkery dvakrát týdně po dobu 8 týdnů, potom provést kontrolu u kardiologa a následně opět po 6 měsících. Pokud je některý z kardiomarkerů mimo normu, pak doporučuje konzultovat pacienta s kardiologem (40).

Zde bychom rádi upozornili na nutnost monitorace plazmatické koncentrace při nastavování terapie klopazinem (41) a také na její zvýšení při zánětu, protože zvýšení CRP (> 25–50 mg/l) je spjato s downregulací cytochromu P450 1A2, což je hlavní metabolizační izoenzym klopazinu (42).

K tématu myokarditid ještě dodáváme, že většina případů nastává 3. týden (14.–21. den) po zahájení léčby (33), respektive během prvního měsíce léčby (34).

Autoři tohoto článku nemají zkušenost s reiniciací léčby klopazinem po prodělané myokarditidě. U našeho pacienta s klopazinem asociovanou myokarditidou potenciální přínos k znovuzahájení léčby nepřevyšoval rizika, proto u něj klopazin znovu nasazen nebyl.

Po krevních dyskrasiích

Literatura a to málo, co je zmíněno v terapeutických doporučeních (22), uvádí, že nasazení klopazinu po prodělané neutropenii může být zvažováno. Klopazin by ale neměl být nasazen znovu, pokud pacient prodělal agranulocytózu (22) (absolutní počet neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l \sim 100/mm^3$, jinde se uvádí pod 0,5, respektive pod 500), dle SPC s výjimkou chemoterapií navozené agranulocytózy (10). Dle SPC se klopazin nesmí pacientovi podat nikdy znovu, pokud absolutní počet neutrofilů klesl během prvních 18 týdnů léčby na méně než $1,5 \times 10^9/l$ nebo méně než $1 \times 10^9/l$ po 18 týdnech léčby (10). Velmi tedy záleží na závaž-

nosti poklesu bílé krevní řady, ale i době, kdy se tento nežádoucí účinek vyskytl.

Obecně se doporučuje velmi pečlivě zvážit cost-benefit, o znovunasazení (zde míněno po první krevní dyskrasii) lze uvažovat, jen pokud je relaps při léčbě non-klopazinovými antipsychotiky klinicky závažný a prodloužený. Pokud je to možné, eliminujeme jiné faktory, které mohou mít vliv na neutropenii. Zvážíme vliv jiných onemocnění pacienta a jejich případné залечení (43), zvážíme nutnost kombinace s léky, které mohou neutropenii potencovat. Kombinace klopazinu s valproátem vede k větší pravděpodobnosti výskytu neutropenie (44).

V posledních letech se v literatuře objevují zprávy o úspěšném použití filgrastimu (faktor stimulující kolonie granulocytů) při reiniciaci klopazinu. Systematický přehled (2017) s daty od 30 pacientů uvádí jako nejčastější strategii při reiniciaci klopazinu po prodělané neutropenii použití filgrastimu v dávkách 150–480 μg ve frekvenci denně až třikrát týdně. Tato strategie vychází jako bezpečná ohledně případných nežádoucích účinků (45). Tento článek stejně jako druhý, podobný, ze stejného roku a s podobným počtem pacientů, uvádějí úspěšnost reinicace klopazinu s použitím filgrastimu u asi 70 % pacientů (45, 46). Při hlubším zájmu o toto téma odkazujeme na článek Ondřeje Lichnovského a Libora Ustohala (47).

V literatuře i doporučeních se opakují zmínky o vhodnosti kombinace klopazinu s lithiem (300–600 mg/den) (22, 23, 44), i když jsou tato doporučení opřena jen o kazuistiku (48) a jednu retrospektivní analýzu. Ta uvádí, že z 25 pacientů, kteří byli po prodělané krevní dyskrasii léčeni klopazinem v kombinaci s lithiem, se pouze u jednoho vyskytla neutropenie/agranulocytóza znovu (49). Podle jedné kazuistiky právě lithium pomohlo k absenci neutropenie při již třetím nasazení klopazinu, přestože při obou prvních dvou léčbách neutropenii pacient měl (50). Lithium zvyšuje krvetvorbu leukocytů i v dlouhodobém horizontu (zkoumán 1 rok) (51). Mechanismus je diskutován a není jasný. Zváženo by mělo být současné podávání kolonie stimulujícího faktoru (CSF) (43). Autoři zabývající se tímto tématem ale upozorňují, že lithium nechrání před klopazinem způsobenou agranulocytó-

zou, která má pravděpodobně jiný mechanismus vzniku než neutropenie. Upozorňuje se také na možnou neurotoxicitu této kombinace (52). Systematický přehled z roku 2017 naopak uvádí, že vyšší úspěšnost opětovného nasazení klopazinu po neutropenii byla u pacientů, kteří nebyli zároveň léčeni i lithiem (45).

Rizikové může být následné vysazení lithia. Z analýzy publikovaných kazuistik (94 pacientů s anamnézou neutropenie nebo agranulocytózy, následně léčených klopazinem spolu s lithiem) plyne následující. Lithiová augmentace sice byla úspěšná u 82 z 94 pacientů; ale u obou ze 2 pacientů, kterým bylo lithium vysazeno, se následně vyskytla neutropenie (14 a 42 dní po vysazení lithia). Navíc autoři zhodnotili i pacienty (bylo jich 6) léčené touto lékovou kombinací bez anamnézy krevní dyskrasie. Po vysazení lithia 4 z nich měli neutropenii a 2 agranulocytózu (1 zemřel) s průměrným časem 38 dní po vysazení, v rozmezí 6–120 dní. Tedy u všech pacientů se po vysazení lithia objevila neutropenie nebo agranulocytóza, proto autoři varují před vysazením lithia a upozorňují, že lithium v podstatě maskuje klopazinovou krevní dyskrasii (53). Recentně vyšla analýza dlouhodobého sledování 23 pacientů z centra v Quebecu s anamnézou neutropenie, některým z nich byl klopazin nasazen znovu. Celkem 8 pacientů pokračovalo v léčbě klopazinem i přes neutropenii, 15 léčbu přerušilo a pak obnovilo. Z těchto 15 se 4 zotavili z agranulocytózy bez léčby kolonie stimulujícím faktorem a u 6 z nich se neutropenie opakovala. Opakující se neutropenie měla u všech možné i jiné vysvětlení než klopazin jako spouštěč. Medián doby sledování byl 4,8 roku a za tuto dobu 16 z nich zůstalo na léčbě klopazinem a 3 byl klopazin vysazen z důvodu následné krevní dyskrasie. Autoři vyvozují, že znovunasazení klopazinu by mohlo být hematologicky méně riskantní než první léčba, ale jsou si vědomi malého vzorku pacientů (54).

Retrospektivní studie britských autorů se shoduje s předešlou v tom, že po opětovném nasazení klopazinu se krevní dyskrasie vyskytne u menšiny pacientů; ovšem bývá závažnější než poprvé. Z 53 pacientů s anamnézou klopazinem indukované leukopenie nebo neutropenie se u 20 z nich (38 %) rozvinula krevní dyskrasie znovu. U 17 z 20 pacientů (85 %) byla krevní dyskrasie závažnější, taktéž u 85 % měla rychlejší nástup, u 60 % trvala déle oproti prvnímu

výskytu. Přesto po zvážení cost/benefit a monitoraci krevního obrazu lze u některých pacientů o opětovném nasazení klozapinu uvažovat (55).

A na závěr zde pro zajímavost zmiňujeme recentní kazuistiku již třetího nasazení klozapinu u 59letého suicidálního muže léčeného s psychózou, aktuálně s paranoidními bludy. V minulosti při obou původních nasazeních se vyskytla neutropenie/agranulocytóza. V druhém případě byl pacient léčen pegfilgrastimem (kolonie stimulujícím faktorem) až ve chvíli, kdy mu klesl absolutní počet neutrofilů pod $1,5 \times 10^9/l$, což nebylo efektivní a klozapin musel být vysazen. Efekt klozapinu byl v minulosti jednoznačný. Při třetím nasazení bylo pacientovi podáváno 300 µg filgrastimu subkutánně třikrát týdně, již od začátku preventivně, bez čekání na pokles neutrofilů. Dávka klozapinu byla titrována na 250 mg/den, bylo přidáno lithium k „neutrofilní stabilizaci“. Třidvacátý den terapie klozapinem pacientovi klesl absolutní počet neutrofilů na $0,9 \times 10^9/l$, proto bylo upraveno dávkování filgrastimu, postupně se ustálilo na $2 \times$ týdně a neutrofily se držely nad $3 \times 10^9/l$. Lithium

bylo postupně vysazeno. Filgrastimem byl pacient léčen po dobu 240 dnů od nasazení klozapinu. Nasazení bylo tedy úspěšné, pacient přestal být suicidální, klozapin užívá s efektem již více než dva roky (56).

Závěr

Téma opětovného nasazení klozapinu není v literatuře a zejména v oficiálních doporučeních dostatečně ukotveno, volá se po podrobnějších vodítcích znovunasazení. Navrhovali bychom toto téma uchopit i v českých Doporučených postupech psychiatrické péče. Publikovaná doporučení se opírají mnohdy pouze o kazuistiky, série kazuistik nebo o malé kohortové studie. V praxi i v kazuistikách v literatuře se vyskytují postupy, které se neshodují s oficiálními vodítky klozapin v některých situacích znovu nenasazovat. Navíc existují geografické rozdíly v doporučeních ohledně reiniciace klozapinu. Benevolentnější je přístup americké Food and Drug Administration, přísnější evropské European Medicines Agency. V Evropě jsou i nejprísnejší kritéria na monitoraci krevního obrazu (57).

Panuje všeobecný konsenzus, že po prodělané myokarditidě či paralytickém ileu klozapin znovu nasadit v zásadě nelze. Po agranulocytóze by klozapin být nasazen neměl, naopak uvažovat o znovunasazení lze po neutropenii.

Při zvážování znovunasazení po jiných závažných nežádoucích účincích vždy musíme posoudit cost-benefit. Měli bychom zhodnotit míru závažnosti proběhlých nežádoucích účinků, (ne)účinnost jiných antipsychotik, míru předešlé odpovědi na klozapin, suicidalitu pacienta, nynější klinický stav pacienta, dobu od vysazení klozapinu atd. Pokud se pro opětovné nasazení rozhodneme, titrace by měla být pomalá a za monitorace plazmatických koncentrací. Zvažujeme i další opatření k prevenci nežádoucích účinků, které pacient v minulosti prodělal – například eliminace anticholinergní komedikace, eliminace vlivu jiných faktorů než klozapinu, případně podpůrná medicína k prevenci relapsu nežádoucích účinků (laxativa, antiepileptika, kolonie stimulující faktor apod., optimálně ve spolupráci s lékaři příslušných odborností).

LITERATURA

1. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *The American Journal Of Psychiatry*. 1999;156(7):990-999.
2. Leucht S, Corves C, Arbrecht D, et al. Articles: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373:31-41.
3. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Articles: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013;382:951-962.
4. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2016;209(5):385-392.
5. Masuda T, Misawa F, Takase M, et al. Association With Hospitalization and All-Cause Discontinuation Among Patients With Schizophrenia on Clozapine vs Other Oral Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *JAMA Psychiatry*. July 2019.
6. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10202):939-951.
7. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 2012;6(3):134-144.
8. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal Of Psychiatry Revue Canadienne De Psychiatrie*. 2017;62(11):772-777.
9. Schulte P. What is an adequate trial with clozapine?: therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42(7):607-618.

10. Leponex. Souhrn údajů o přípravku, datum revize textu 25.8.2022. [online]. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0235103&tab=texts>
11. Horvitz-Lennon M, Donohue JM, Lave JR, et al. The effect of race-ethnicity on the comparative effectiveness of clozapine among Medicaid beneficiaries. *Psychiatric Services (Washington, DC)*. 2013;64(3):230-237.
12. Haro JM, Novick D, Belger M, Jones PB. Antipsychotic type and correlates of antipsychotic treatment discontinuation in the outpatient treatment of schizophrenia. *European Psychiatry*. 2006;21(1):41-47.
13. Waserman J, Criollo M. Subjective experiences of clozapine treatment by patients with chronic schizophrenia. *Psychiatric Services (Washington, DC)*. 2000;51(5):666-668.
14. Angermeyer MC, Löffler W, Müller P, et al. Patients' and relatives' assessment of clozapine treatment. *Psychological Medicine*. 2001;31(3):509.
15. Mustafa FA, Burke JG, Abukmeil SS, et al. "Schizophrenia past Clozapine": Reasons for Clozapine Discontinuation, Mortality, and Alternative Antipsychotic Prescribing. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48(1):11.
16. Davis MC, Fuller MA, Strauss ME, et al. Discontinuation of clozapine: a 15-year naturalistic retrospective study of 320 patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014;130(1):30-39.
17. Pai NB, Vella SC. Reason for clozapine cessation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(1):39-44.
18. Legge SE, Hamshire M, Hayes RD, et al. Reasons for discontinuing clozapine: A cohort study of patients commencing treatment. *Schizophrenia Research*. 2016;174(1-3):113-119.
19. Stahl SM. Antipsychotic agents. In: Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 4th Ed. 2013. <https://doctorlib.info/pharmacology/stahls-essential-psychopharmacology-4/5.html>

20. Rubio JM, Kane JM. How and when to use clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. October 2019.
21. Blackman G, Oloyede E, Horowitz M, et al. Reducing the Risk of Withdrawal Symptoms and Relapse Following Clozapine Discontinuation-Is It Feasible to Develop Evidence-Based Guidelines? *Schizophrenia Bulletin*. 2022;48(1):176-189.
22. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 14th ed. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons 2021.
23. Correll CU, Agid O, Crespo-Facorro B, et al. A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2022;36(7):659-679.
24. Luyck JJ, Stam N, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. In the aftermath of clozapine discontinuation: comparative effectiveness and safety of antipsychotics in patients with schizophrenia who discontinue clozapine. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2020;217(3):498-505.
25. Stam N, Taipale H, Tanskanen A, et al. Persistence of Antipsychotic Use After Clozapine Discontinuation: A Real-World Study Across Antipsychotics. *CTS: Clinical & Translational Science*. 2020;13(6):1170-1177.
26. John AP, Burrows S, Stanley S, et al. Demographic and clinical characteristics of patients who recommence clozapine following therapy interruptions. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2022;145(3):293-300.
27. What should be done if the clozapine treatment of a patient is interrupted, or they do not take their clozapine for a few days or longer? SMI advisor. A clinical support system for serious mental illness. American Psychiatric Association. 2020.
28. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, Nielsen J. Clozapine Rechallenge After Major Adverse Effects: Clinical Guidelines Based on 259 Cases. *American Journal of Therapeutics*. 2018;25(2):E218-E223.

29. West S, Rowbotham D, Xiong G, Kenedi C. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: A potentially life threatening adverse event. A review of the literature. *General Hospital Psychiatry*. 2017;46:32-37.
30. Every-Palmer S, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: An analysis of 102 cases. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(5):759-768.
31. Richardson N, Greenway SC, Bousman CA. Clozapine-induced myocarditis and patient outcomes after drug rechallenge following myocarditis: A systematic case review. *Psychiatry Research*. 2021;305.
32. Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. Sledování tělesného zdraví u pacientů se závažnými neorganickými duševními poruchami (psychózy, bipolární porucha, depresivní porucha). Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. 2020. <https://postupy-pecce-psychiatrie.cz/obecna-psychiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>
33. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ et al: A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Australian & New Zealand Psychiatry*. 2011; 45(6): 458–65.
34. Bellissima BL, Tingle MD, Cicović A et al: A systematic review of clozapine induced myocarditis. *International Journal of Cardiology*. 2018; 259: 122–29.
35. Vickers M, Ramineni V, Malacova E, et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2022;145(5):442-455.
36. Hosseini SA, Skrzypczak B, Yasaei R, et al. Successful Clozapine Re-Challenge After Suspected Clozapine-Induced Myocarditis. *American Journal of Case Reports*. 2020;21:1-6.
37. Noël M-C, Powell V, Burton L et al: Clozapine-related myocarditis and rechallenge: A case series and clinical review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2019; 39(4): 380–85.
38. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ et al: Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: A case-control study. *Schizophrenia Research*. 2012; 141(2–3): 173–78.
39. de Leon J, Tang Y-L, Baptista T, et al. Titrating clozapine amidst recommendations proposing high myocarditis risk and rapid titrations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015;132(4):242-243.
40. Griffin JM, Woznica E, Gilotra NA, Nucifora FC Jr. Clozapine-Associated Myocarditis: A Protocol for Monitoring Upon Clozapine Initiation and Recommendations for How to Conduct a Clozapine Rechallenge. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2021;41(2):180-185.
41. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):e1.
42. Hefner G, Shams M, Unterecker S, Falter T, Hiemke C. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology*. 2016;233(9):1695-1705.
43. Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia : Evaluating the possibilities and practicalities. *CNS drugs*. 2007;21(1):25-35.
44. Malik S, Lally J, Ajnakina O, et al. Sodium valproate and clozapine induced neutropenia: A case control study using register data. *Schizophrenia Research*. 2018;195:267-273.
45. Myles N, Myles H, Clark SR, et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor to prevent recurrent clozapine-induced neutropenia on drug rechallenge: A systematic review of the literature and clinical recommendations. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2017;51(10):980-989.
46. Lally J, Malik S, Krivoy A, Whiskey E, Taylor DM, Gaughran FP, Flanagan RJ, Mijovic A, MacCabe JH. The Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Clozapine Rechallenge: A Systematic Review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2017;37(5):600-604.
47. Lichnovský O, Ustohal L. Vysazení klozapinu z důvodu neutropenie a možnosti jeho opětovného nasazení do medikace. *Psychiatrie*. 2022;4:167-171.
48. Yadav D, Burton S, Sehgal C. Clozapine-induced neutropenia reversed by lithium. *Progress in Neurology & Psychiatry*. 2016;20(3):13-15.
49. Kanaan RA, Kerwin RW. Lithium and clozapine rechallenge: a retrospective case analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(5):756-760.
50. Kourti, K. Paschalidis, C-M. Platsa, et al. Clozapine Rechallenge with Lithium After Double Induced Neutropenia: A Case Report. *Dialogues in Clinical Neuroscience & Mental Health*. 2019;1(4):150-157.
51. Carmen J, Okafor K, Ike E. The effects of lithium therapy on leukocytes: a 1-year follow-up study. *Journal of the National Medical Association*. 1993;85(4):301-303.
52. Clozapine treatment guidelines https://www.candi.nhs.uk/sites/default/files/Clozapine%20Treatment%20guidelines%20_PHA06_August%202021.pdf
53. Boazak M, Goldsmith DR, Cotes RO. Mask Off? Lithium Augmentation for Clozapine Rechallenge After Neutropenia or Agranulocytosis: Discontinuation Might Be Risky. *The Primary Care Companion for CNS disorders*. 2018;20(6).
54. Bécharde L, Morasse-Bégis M, Corbeil O, et al. Clozapine Rechallenge or Continuation Despite Neutropenia, an Extended Follow-up of a Consecutive Quebec Case Series. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. May 2022.
55. Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *The British Journal of Psychiatry : the journal of mental science*. 2006;188:255-263.
56. Shuman M, Dilich A, Moss L. Never Say Never: Successful Clozapine Rechallenge After Multiple Episodes of Neutropenia. *FOCUS*. 2021;19:66-70.
57. Oloyede E, Blackman G, Whiskey E, et al. Clozapine haematological monitoring for neutropenia: a global perspective. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2022;31:e83.