

Paliperidon palmitát v terapii schizofrenie

MUDr. Jonáš Boček

Klinika psychiatrie, LF UP v Olomouci a FN Olomouc

(Zpracováno na základě přednášky prof. MUDr. Bc. Libora Ustohala, Ph.D.)

V tomto sympoziu společnosti Janssen, v rámci 19. konference Psychiatrie v Olomouci, nám profesor Ustohal z Psychiatrické kliniky LF MU a FN Brno představil studie z posledních tří let, které se zabývají léčbou schizofrenie. Symposium bylo věnované paliperidonu palmitátu, což je antipsychotikum 2. generace, které v běžné klinické praxi užíváme ve formě dlouhodobě působících injekcí. Představil například výbornou snášenlivost paliperidonu palmitátu v tříměsíční formě. Dále poukázal na redukci počtu hospitalizací a návštěv pohotovosti při užívání paliperidonu palmitátu, hlavně u tříměsíční varianty. Snížení počtu hospitalizací prokázala jiná studie, kdy při převedení pacientů z jednoměsíční formy paliperidonu palmitátu na tříměsíční formu dlouhodobě působící injekce signifikantně klesl počet hospitalizací. Paliperidon palmitát v tříměsíční variantě byl v jiné studii hodnocen jako nejúspěšnější v prevenci relapsu nejen u schizofrenie, ale taktéž u schizoafektivních poruch. Prezentována byla studie prokazující pozitivní korelaci mezi dávkou a účinností paliperidonu palmitátu. Důležitost byla kladena i na sledování plazmatických koncentrací léčiva v krvi, což může v klinické praxi vést ke správné volbě velikosti dávky u jednotlivých pacientů. Paliperidon palmitát se ukázal i jako vhodný lék do kombinace s klopazinem u farmakorezistentní schizofrenie. Toto tvrzení potvrdila retrospektivní zrcadlová studie, kdy při zmíněné kombinaci došlo k signifikantnímu zmírnění závažnosti psychopatie. Naopak signifikantně se zlepšilo fungování pacientů. Zajímavým zjištěním byl pokles nežádoucích účinků při užívání kombinace klopazinu a paliperidonu palmitátu. Dalším bodem prezentace byla kazuistika z kmenového pracoviště prof. Ustohala, který představil onu zmíněnou kombinaci klopazinu a depotního paliperidonu u mladé pacientky s farmakorezistentní psychózou. Jako poslední studii řečník zmínil velkou meta-analýzu z loňského roku, která prezentuje protektivní efekt antipsychotik proti mortalitě u pacientů se schizofrenií. Největší efekt měla antipsychotika 2. generace ve formě dlouhodobě účinkujících injekcí, např. paliperidon palmitát.

Úvod

Antipsychotika (AP) druhé generace v depotní formě (tzv. dlouhodobě působící injekční antipsychotikum) máme k dispozici již delší dobu. Toto platí i o paliperidonu palmitátu (PP) v injekční formě. Stále se objevují nové studie a důkazy, které utvrzují jejich místo v algoritmu léčby schizofrenie. Cílem tohoto sdělení je shrnout nové práce z let 2020–2022, které potvrzují významnou úlohu PP v psychiatrickém armamentáriu a zároveň ukazují, jak jej užívat nejefektivněji. Prof. Ustohal poté představil vlastní zkušenosti s PP z jejich pracoviště.

Komparativní účinnost LAI-AP 2. generace založená na maďarské národní databázi

Tato studie je z roku 2022 a zaměřuje se na retrospektivní analýzu pacientů, jímž bylo v osmi- měsíčním období předepsáno nové AP druhé generace v jakékoliv formě. Studie byla realizována v Maďarsku a vzorek pacientů byl poměrně velký ($n = 5\,400$). Téměř 4 000 pacientů byly léčeny perorální formou a 1 423 bylo léčeno dlouhodobě působící injekční (LAI) formou AP. Primárním výstupem bylo vysazení nového AP v průběhu 12 a 18 měsíců a medián času do

vysazení. Po roce od nasazení užívalo per os variantu 12,7–34,1 % pacientů, kdy v nejvyšším procentu pacienti setrvali na olanzapinu. LAI antipsychotikum užívalo 26,4–78,6 % pacientů, v nejvyšším procentu pacienti setrvali na PP v tříměsíční formě (PPM). Následovalo srovnání po 18 měsících léčby, kdy perorální formu užívalo 9,3–29,5 % účastníků a oproti 24,9–76,4 % pacientů s LAI AP, nejčastější byl, opět PPM. Medián času do přerušení léčby nasazeným lékem byl případně perorálních forem od 52 do 152 dnů. U LAI se pohyboval mezi 125 dny až po nedosažené hodnoty v případě PPM. Z tohoto

MUDr. Jonáš Boček

Klinika psychiatrie, Fakultní nemocnice Olomouc, Fakultní nemocnice Olomouc

jonas.bocek@fnol.cz

Psychiatr. praxi. 2023;24(1):59-62

Článek přijat redakcí: 3. 2. 2023

můžeme usoudit, že více než polovina pacientů, kterým byl nasazen PP3M, ho užívala i po 18 měsících sledování. Sekundárním výstupem studie bylo, že pacienti převádění na nové LAI z jiného LAI AP, na něm setrvali déle než ti, kteří před změnou užívali perorální formu nebo neužívali žádné AP. Profitovali například pacienti, kteří byli převedeni z depotní formy AP 1. generace na stejnou lékovou formu, ale AP 2. generace, nejlépe PP3M (1).

Vliv PP3M u schizofrenie – retrospektivní analýza španělských zdravotnických záznamů

Toto byla retrospektivní observační studie zahrnující 2 275 dospělých pacientů se schizofrenií sledovaných v průběhu 13 měsíců, publikována byla v roce 2022. Data byla sbírána z nemocnic, primární péče a lékových elektronických záznamů. Hlavní výstupy studie zahrnovaly počet psychiatrických hospitalizací, návštěvy pohotovosti a setrvání v léčbě. Byli srovnáváni pacienti užívatí PP v jednoměsíční formě (PP1M) a PP3M s těmi, kteří užívali aripiprazol v depotní formě nebo jakékoliv perorální AP. Průměrný věk pacientů byl 46,8 let. Drtivá většina pacientů, kteří byli převedeni na PP3M, nebyla ve sledovaném intervalu hospitalizována. V úspěšnosti zabránění hospitalizace byli dále pacienti užívatí PP1M. Pacienti s PP3M taktéž nejméně využívali služeb pohotovosti. Procento pacientů, kteří setrvali v léčbě, bylo stejně jako u předchozích dvou modalit nejlepší u PP3M (2).

Efekt PP3M na nutnost hospitalizace v naturalistické kohortě pacientů se schizofrenií

Třetí představená studie byla pětiletá zrcadlová studie (tři roky před a dva roky poté) u pacientů převedených na PP1M a následně během 18 měsíců na PP3M u pacientů se schizofrenií. 378 pacientů bylo ve sledovaném období převedeno na PP3M a 76 splnilo kritéria. 13 pacientů přerušilo užívání PP3M nebo byla jejich docházka přerušena. Nejčastější dávka PP1M byla v rozmezí 100–150 mg, u PP3M to byl interval 350–525 mg. Téměř 90 % pacientů bylo na monoterapii injekčního paliperidonu. Signifikantně klesl počet hospitalizací při převedení pacientů na PP1M a následně na PP3M (3).

Udržovací léčba s LAI AP u pacientů s non-afektivní psychózou

V roce 2021 byla publikována velká meta-analýza, která se zaměřila na efektivitu udržovací léčby ve formě LAI u pacientů s non-afektivní psychózou, což zahrnuje například i pacienty se schizoafektivní poruchou. Cílem bylo srovnat účinnost v prevenci relapsu a akceptabilitu LAI AP. Celkem bylo zařazeno 78 studií o 11 505 pacientech a bylo srovnáno 12 různých LAI AP. Jako nejefektivnější v prevenci relapsu se ukázal PP3M (4).

Korelace mezi dávkou AP a účinností

Důležitým faktorem není pouze forma, ale také správná dávka. Metaanalýza závislosti responze na dávce AP v léčbě akutní schizofrenie od Leuchta a kolektivu (2020) ukázala, že závislost účinnosti na dávce u PP roste. Tudiž čím vyšší je dávka, tím vyšší je účinnost. Maximální doporučená dávka PP v případě jednoměsíční formy LAI je 150 mg každé čtyři týdny. Z této studie ale můžeme usoudit, že někteří pacienti by profitovali i z vyšších dávek PP (5). V praxi toto můžeme vidět u některých pacientů, kteří navíc k depotní formě paliperidonu užívají perorální formu nebo navíc užívají perorálně risperidon.

Korelace mezi plazmatickou koncentrací a účinností

Je nutné vzít v potaz rozličnost pacientů a jejich možné abnormality v metabolismu. Někteří pacienti mohou být rychlími metabolizéry a je nutné navýšit dávku AP. U některých naopak stačí nižší dávky, jelikož jejich metabolismus může být pomalejší. Toto zohledňují plazmatické koncentrace léčiv a jejich monitorace. Dále byla prezentována data z kmenového pracoviště řečníka, která zatím nejsou oficiálně publikována. Šlo o pacienty léčené ambulantně pomocí depotní formy PP a byli to spíše mladší muži, celkově 15 pacientů. Všichni pacienti byli stabilizováni. U všech pacientů byly stanoveny plazmatické koncentrace, kdy 11 pacientů mělo hladiny léčiva v terapeutickém rozmezí a 4 pacienti byli pod tímto rozmezím. U této skupiny se logicky nabízí možnost zvýšení dávky. Stejným tématem se zabýval kolektiv kolem D'Anna (2022). Zařazeno bylo 54 klinicky stabilních pacientů s poruchami schizofrenního okruhu užívající LAI AP. U všech pacientů bylo provedeno stanovení hladin AP. Dle výsledku hladiny byli pacienti rozděleni na

dvě skupiny, a to na skupinu s plazmatickou koncentrací v rozmezí intervalu a pod terapeutickým rozmezím. Deset pacientů ve sledovaném období prodělalo relaps základního onemocnění, a právě u těchto pacientů byla plazmatická koncentrace pod terapeutickým rozmezím ($p = 0,005$). Z výsledků této studie můžeme usoudit, že sledování plazmatických koncentrací je velmi důležité a můžeme takto selektovat pacienty, kteří by profitovali ze zvýšení dávky AP, abychom předešli případnému relapsu (6).

LAI AP v ambulanci PK LF MU a FN Brno

Byla prezentována data z brněnské psychiatrické kliniky, které byly zpracovány za účelem atestační práce jedné z lékařek. Data se týkala celkově 195 pacientů léčených pro schizofrenii a schizoafektivní poruchu. 60 pacientů bylo léčených LAI AP, dále 5 pacientů s jinými diagnózami rovněž léčeno LAI AP. Z tohoto bylo 37 % léčeno 1. generací AP a 63 % bylo léčeno 2. generací AP. Medián věku byl 46 let a medián trvání psychotického onemocnění byl 20 let. Nebyly výrazné rozdíly mezi pohlavím pacientů. Nejčastějším důvodem nasazením LAI AP byla nedostatečná compliance. Nejčastějším AP byl PP, konkrétně 19 pacientů. 30 pacientů bylo na monoterapii LAI AP, ostatní pacienti užívali do kombinace ještě perorální AP, jelikož se jednalo o komplikovanější pacienty.

Kombinace klopazinu a paliperidonu palmitátu u rezistentních forem schizofrenie a dalších psychotických poruch

Toto byla multicentrická observační naturalistická retrospektivní zrcadlová studie z roku 2022. Zařazeno bylo 50 pacientů s rezistentní formou schizofrenie nebo jinými rezistentními psychotickými poruchami, pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců. Většina byli muži (74 %), většinu tvořili pacienti se schizofrenií, následovala schizoafektivní porucha a v menším množství taktéž porucha s bludy a bipolární afektivní porucha. Důvodem kombinace klopazinu a PP byla nejčastěji nedostatečná účinnost klopazinu, následovala nedostatečná adherence v léčbě, nebo jejich kombinace. Signifikantně poklesl počet hospitalizací při kombinaci s PP, zkrátila se taktéž doba hospitalizace v případě relapsu a snížil se počet návštěv na pohotovosti. Důležitým zjištěním bylo zmírnění závažnosti

Janssen

psychopatologie ($p < 0,001$). Naopak signifikantně vzrostlo skóre ve škále Personal and social performance (PSP). Účinnost této kombinace je tedy nezanedbatelná. Dalším zajímavým zjištěním byl signifikantní pokles v počtu nežádoucích účinků ($p = 0,004$). Signifikantní pokles byl v celkovém skóre, ale i u psychických a neurologických příznaků (7). Což můžeme komentovat například tím, že přidání jiného AP ke klopazinu, může vést k redukci jeho dávky a tím ke snížení nežádoucích účinků. V roce 2022 byl publikován systematický přehled o kombinacích klopazinu s LAI AP. Celkem bylo zahrnuto 9 prací. Výsledkem byla signifikantní redukce počtu hospitalizací, zkrácení doby hospitalizace, snížení počtu návštěv pohotovosti a absence vážných nežádoucích účinků (8).

Kazuistika

Profesor Ustohal představil pacientku, která byla opakovaně hospitalizována na jejich psychiatrické klinice v Brně. Byla to teprve dvacetiletá žena, která však měla za sebou už bohatou psychiatrickou anamnézu a rovněž pozitivní RA stran suicidálního jednání (matka a otec matky suicidovali).

Sama pacientka byla poprvé hospitalizována na dětském oddělení PK FN Brno ve 14 letech v 06/2014, diagnosticky uzavřeno jako lehká depresivní epizoda, v medikaci sertralin 50 mg/den. Podruhé byla hospitalizována o cca 15 měsíců později, v té době umístěna OSPODem mimo domov (na vlastní žádost). V klinickém obraze byly behaviorální zvláštnosti, afektivní labilita a úzkostné stavy s tendencí k sebepoškozování. Diagnosticky byl zvažován psychotický proces, ale psychologické vyšetření jej nepotvrdilo, avšak pro nápadnosti v dynamice a struktuře myšlení uzavřeno jako schizotypální porucha a do terapie nasazen risperidon v dávce 3 mg/den.

V pořadí třetí hospitalizace se uskutečnila o dva roky později 09–10/2017, pacientka v té době měla 17 let. Důvodem hospitalizace bylo zhoršení

jejího stavu po svévolném vysazení risperidonu. Popisováno narušené myšlení – rozvolněné asociace, paranoidita vůči spolužákům, labilní emotivita, do terapie navrácen risperidon v dávce 2 mg/den a přechodně i klonazepam. Pacientka byla přijata k rehospitalizaci o několik měsíců později (01–02/2018), kdy při 3 mg risperidonu popisována galaktorea (potvrzena výrazná hyperprolaktinémie) a přetrvávající depresivita, proto risperidon zaměněn za olanzapin v dávce 10 mg/den.

Po půl roce následovala opět rehospitalizace již na oddělení pro dospělé pacientky, které se zaměřuje na afektivní poruchy u žen. Důvodem přijetí byly suicidální myšlenky, ruminace, subdepresivní nálada, hypohedonie, hypooorexie a intermitentní tenze. Olanzapin byl zaměněn za aripiprazol 20 mg/den. V psychiatrické ambulanci v průběhu roku upravil ambulantní lékař medikaci. Ve finále užívala paliperidon 9 mg/den v kombinaci s fluoxetinem v dávce 40 mg/den.

Po roce od poslední hospitalizace byla pacientka opět přijata (již 6. hospitalizace) pro suicidální myšlenky, subdepresivní náladu, hypohedonii, intermitentní tenzi, anamnesticky popisovány extrapotenční bludy. Během pobytu na oddělení bylo patrné tangenciální, magické a paralogické myšlení, dále negativní symptomatika. Pacientka již suicidální myšlenky dále neudávala. Z terapie byl vysazen fluoxetin, do medikace naopak nově titrován klopazin. V důsledku tachykardie přiordinován metoprolol a kvůli mírnému poklesu leukocytů kyselina listová, pyridoxin a thiamin. Propuštěna s diagnózou paranoidní schizofrenie a medikací klopazin 175 mg/den a paliperidon 9 mg/den.

Po přibližně půl roce byla opět přijata na na oddělení určené pro léčbu psychotických onemocnění (pozn.: nemáme ženské a mužské oddělení, ale všechna jsou koedukována, jedno je zaměřeno na léčbu afektivních poruch, druhé na léčbu psychotických poruch, pacientka prošla oběma). Důvodem byl relaps po vysazení medikace na

radu léčitele. Při přijetí tenzní, v depresivní náladě, přítomny paranoidní a mikromanické bludy, sluchové iluze a halucinace, do medikace navracena osvědčená kombinace klopazinu (v dávce 150 mg/den) a paliperidonu, tentokrát ve formě LAI s cílovou dávkou 100 mg à 1 měsíc. Na této medikaci došlo k rychlému ústupu psychotické i afektivní symptomatiky, z NÚ pouze tachykardie (zpočátku řešeno metoprololem, pro nízký TK nahrazen ivabradinem), na této kombinaci propuštěna do ambulantní péče.

Mortalita u schizofrenie

Jako poslední byla představena studie Correlliho et al. (2022), což je systematický přehled a metaanalýza relativního rizika a zhoršujících i zmírňujících faktorů při mortalitě u schizofrenie. Do metaanalýzy bylo zařazeno 135 studií s více než 4,5 milionu pacienty se schizofrenií. Ti byli srovnáváni se zdravými kontrolami a s pacienty s jinou psychickou poruchou. Ukázalo se, že AP měla protektivní efekt proti mortalitě z jakékoliv příčiny ve srovnání s těmi, co AP neužívali. Největší efekt měla LAI AP 2. generace (9). Což můžeme do praxe využít například při edukaci pacientů, kteří mají problémy s compliancí.

Závěr

Studie ukazují, že PP snižuje riziko hospitalizace a pacienti zůstávají na této léčbě nejdéle. Recentní metaanalýza potvrdila, že zvláště PP3M ukazuje nejvyšší míru účinnosti a jistotu důkazů jak pro prevenci relapsu a taktéž pro akceptabilitu u pacienta. Význam v léčbě LAI AP má i sledování plazmatických koncentrací léčiva a taktéž (spolu s ostatními LAI AP 2. generace) pro akceptabilitu u pacienta. PP se může uplatnit dokonce v kombinaci s klopazinem u rezistentních pacientů. Zásadní jsou recentní údaje, které ukazují, že LAI AP 2. generace jsou nejefektivnější v prevenci mortality z jakékoliv příčiny při léčbě schizofrenie.

LITERATURA

1. Takács P, Kunovszki P, Timtschenko V, et al. Comparative effectiveness of second generation long-acting injectable antipsychotics based on nationwide database research in Hungary: an update. *Schizophrenia Bulletin Open*. 2022; 3(1). sgac013.
2. Gutiérrez-Rojas L, Sanchez-Alonso S, García Dorado M, et al. Impact of 3-Monthly Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate in Schizophrenia: A Retrospective, Real-World Analysis of Population-Based Health Records in Spain. *CNS drugs*. 2022;36(5):517-527.
3. Wallman P, Clark I, & Taylor D. Effect of 3-monthly paliperidone palmitate on hospitalisation in a naturalistic schizophrenia cohort—A five-year mirror image study. *Journal of Psychiatric Research*. 2022;148:131-136.
4. Ostuzzi G, Bertolini F, Del Giovane C, et al. Maintenance treatment with long-acting injectable antipsychotics for people with nonaffective psychoses: a network meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(5):424-436.
5. Leucht S, Crippa A, Saffia S, et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(4):342-353.
6. D, Anna G, Rotella F, Santarelli G, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Long-Acting Injectable Antipsychotics as a Predictor of Relapse in Schizophrenia Spectrum Disorders: A 1-Year Pilot Study. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2022;44(6):805-810.
7. Bioque M, Parellada E, García-Rizo C, et al. Clozapine and paliperidone palmitate antipsychotic combination in treatment-

- resistant schizophrenia and other psychotic disorders: A retrospective 6-month mirror-image study. *European Psychiatry*. 2022;63(1):e71.
8. Mutlu E, Doğan MK, Ertuğrul A, et al. Combination With Long-Acting Injectable Antipsychotics and Utilization of Nonstandard Formulations as Compliance Enhancing Methods for Clozapine Users: A Systematic Review and A Case Series. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2022;42(3):298-307.
9. Correll CU, Solmi M, Croatto G, et al. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*. 2022;21(2):248-271.